

511225

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/097612 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 237/22,
401/04, 401/12, 403/04, A61K 31/501, A61P 1/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03628

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2003 (08.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 16 144.5 - 12. April 2002 (12.04.2002) DECU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHOHE-LOOP,
Rudolf [DE/DE]; Arndtstr. 10a, 42327 Wuppertal (DE).
BURCHARDT, Elmar [DE/DE]; Damaschkeweg 69,
42113 Wuppertal (DE). FAESTE, Christiane [DE/NO];
Munkedamsveien 74, N-0270 Oslo (NO). HIRTH-DI-
ETRICH, Claudia [DE/DE]; Stockmannsmühle 127,
42115 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE];
Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). KNORR, An-
dreas [DE/DE]; Trilliser Graben 10, 40699 Erkrath (DE).
LAMPE, Thomas [DE/DE]; Karolingerstr. 93, 40223
Düsseldorf (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstr.
29, 42287 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE];
Am Eckbusch 55b, 42213 Wuppertal (DE). SCHMIDT,
Gunter [DE/DE]; Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED 2-PHENYL-3(2H)-PYRIDAZINONES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-PHENYL-3(2H)-PYRIDAZINONE

(57) Abstract: The invention relates to substituted 2-phenyl-3(2h)-pyridazinones, to a method for the production thereof, and to
their use as medicaments used in the prophylaxis and/or treatment of diseases in humans and/or animals.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte 2-Phenyl-3(2H)-Pyridazinone und ein Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung als Arzneimittel bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und/oder Tieren.

WO 03/097612 A1

Substituierte 2-Phenyl-3(2H)-Pyridazinone

Die Erfindung betrifft neue substituierte 2-Phenyl-3(2H)-Pyridazinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Bekämpfung fibrotischer Erkrankungen.

Lysyloxidase ist eine Kupfer-abhängige Aminoxidase (EC 1.4.3.13), durch die Peptidyllysin-Reste in Collagen- und Elastinmolekülen oxidativ desaminiert werden. [H.M. Kagan, Lysyloxidase: Mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis, *Path. Res. Pract.* 190, 910-919 (1994)]. Dies hat die Ausbildung von stabilen kovalenten Verknüpfungen von Tropocollagen oder Tropoelastin zur Folge, die die Zusammenlagerung von Tropocollagen zu stabilen Collagenfasern ermöglicht.

Die Lysyloxidase spielt bei Erkrankungen, bei denen es zu einer verstärkten Collagenablagerung im interstitiellen Raum kommt, eine Schlüsselrolle. Die Aktivität der Lysyloxidase ist bei Patienten mit verstärkter interstitieller Collagenablagerung gegenüber einem gesunden Normalkollektiv mehrfach erhöht [R.C. Siegel, K.H. Chen, J.S. Greenspan, J.M. Aguiar, Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase experimental hepatic fibrosis in the rat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 2945-2949 (1978); A. Konishi, H. Iguchi, J. Ochi, R. Kinoshita, K. Miura, H. Uchino, Increased lysyl oxidase in culture-medium of non-parenchymal cells from fibrotic livers, *Gastroenterol.* 89, 709-715 (1985)]. Ein Anstieg der Lysyloxidase-Konzentration im Serum von solchen Patienten läßt sich messen [Y. Murawaki, Y. Kusakabe, C. Hirayama, Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolyl hydroxylase and laminin, *Hepatology* 14, 1167-1173 (1991)]. Des weiteren konnte in Tiermodellen [S. Ricard-Blum, G. Ville, J.A. Grimaud, Hepatic pyridoline level in murine schistosomiasis, in: *Molecular and cell biology of liver fibrogenesis*, edited by A.M. Gressner and G. Ramadori, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992] und in Patienten [S. Ricard-Blum, S. Bresson-Hadni, D.A. Vuitton, G. Ville, J.A. Grimaud, Hydroxypyridinium collagen cross-links in human liver fibrosis: a study of alveolar echinococcosis, *Hepatology* 15,

- 2 -

599-602 (1992); A. Hayasaka, S. Iida, N. Suzuki, F. Kondo, M. Miyazaki, H. Yonemitsu, Pyridinolone collagen cross-links in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis, *J. Hepatol.* 24, 692-698 (1996)] gezeigt werden, dass Reaktionsprodukte der Lysyloxidase, die Dipyridinium-crosslinks, in fibrotischen Geweben in stark erhöhten Konzentrationen nachweisbar sind. Es wurde gezeigt, dass die Abbaubarkeit von abgelagertem Collagen vom Grad der Collagen-Quervernetzung abhängt. Weniger stark quervernetztes Collagen wird schneller von Collagenase abgebaut als hochgradig quervernetztes Collagen [C.A. Vater, E.D. Harris, R.C. Siegel, Native cross-links in collagen fibrils induce resistance to human human synovial collagenase, *Biochem. J.* 181, 639-645 (1979)].

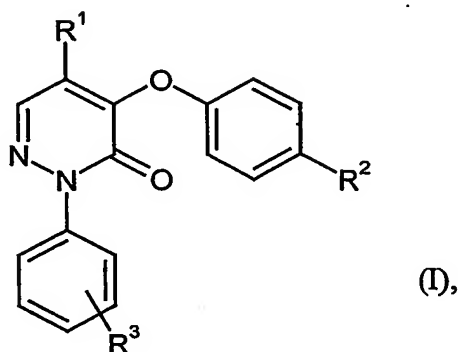
Der Lysyloxidase kommt somit bei der Ausbildung von pathologischen Collagen-Ablagerungen eine Schlüsselrolle durch Verminderung der Abbaubarkeit von Collagenfasern zu. Die Inhibition der Lysyloxidase-Aktivität führt somit zu einem verstärkten Collagenabbau, so dass der typische fibrotische Gewebeumbau durch Inhibitoren der Lysyloxidase verhindert werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch Verbindungen der Formel (I) gelöst, die als Lysyloxidase-Inhibitoren wirken.

Strukturell ähnliche Verbindungen sind in anderen Indikationen bzw. für andere Wirkmechanismen bekannt. So ist 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-Pyridazinon als nicht-steroidales Analgetikum und als antiinflammatorischer Wirkstoff beschrieben [*J. Med. Chem.* 22, 53 (1979); Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 02200634]. Von 5-(4-Methylsulfonylphenyl)pyridazinonen ist eine Wirkung als selektive COX-2-Inhibitoren beschrieben; sie sind zur Bekämpfung inflammatorischer oder Cyclooxygenase-medierter Prozesse wie Asthma oder Arthritis geeignet (WO-A-98/41511).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen Formel (I)



5

in welcher

10 R^1 für 5- bis 7-gliedriges, gesättigtes oder partiell ungesättigtes, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heterocyclyl mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom oder Heterokettenglied aus der Reihe N, O, S, SO oder SO_2 steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_3-C_8) -Cycloalkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Amino-

carbonyl,  und (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

15

wobei (C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_6) -Alkanoyl ihrerseits jeweils durch Halogen, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

20

oder

5 R^1 für 5-gliedriges, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heteroaryl mit bis zu zwei weiteren Ring-Stickstoffatomen steht, das ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert ist, substituiert sein kann,

10 R^2 für (C₆-C₁₀)-Aryl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Acyloxy, Amino, (C₁-C₆)-Acylamino, Mono- und Di-[(C₁-C₆)-alkylsulfonyl]-amino substituiert sein kann,

15 wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein können,

oder

20 R^2 für 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Ring-Stickstoffatomen steht, das durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

25 R^3 für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit

Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl, Pentanoyl, Isopentanoyl und Hexanoyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Propanoyl.

15 (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20 (C₂-C₆)- und (C₂-C₄)-Alkenyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

25 (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Mono-(C₁-C₆)- und Mono-(C₁-C₄)-alkylamino stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylaminorest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Di-(C₁-C₆)- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Dialkylamino-Rest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Dialkylaminorest, in dem die Alkylreste jeweils 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-tert.-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino, tert.-Butylmethylamino, n-Hexyl-isopentylamino.

(C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

(C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl und tert.-Butylsulfonyl.

(C₁-C₆)-Acyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloyloxy, n-Hexanoyloxy.

5 (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Acylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

10 (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Aminogruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweist. Bevorzugt ist ein Alkylaminocarbonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl und t-Butylaminocarbonyl.

15 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonyl-Substituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe mit der Amino-Gruppe verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino, Isopropoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

20

Mono- und Di-[(C₁-C₆)-alkylsulfonyl]amino steht für eine Amino-Gruppe mit einem bzw. zwei gleichen oder verschiedenen, geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Substituenten mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonylamino, Bis-(methylsulfonyl)amino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino und tert.-Butylsulfonylamino.

25

(C₆-C₁₀)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

30

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl steht für eine wie oben definierte Cycloalkylgruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist Cyclopropylcarbonyl.

5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 bzw. 1 bis 2 Ring-Stickstoffatomen, der über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen gesättigten Heterocyclus. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Piperidinyl. Bevorzugt ist Piperazinyl.

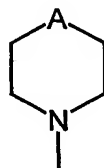
5- bis 7-gliedriges, gesättigtes oder partiell ungesättigtes, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heterocyclyl steht für einen nicht-aromatischen Heterocyclus, der neben dem Stickstoffatom ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S, SO oder SO₂ und gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann. Bevorzugt ist ein 5- bis 6-gliedriger gesättigter Heterocyclus, der neben dem Stickstoffatom ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl und Hexahydro-1,4-diazepinyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

5

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10

A für CR^4R^5 , O, S, NR^6 oder $-CH_2NR^6$ steht, wobei

15

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Hydroxy substituiert sein kann, Hydroxy, Fluor, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

20

R^6 für Wasserstoff, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, (C_3-C_6) -Cycloalkylcarbonyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4) -Alkylaminocarbonyl oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, welches seinerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino substituiert sein kann,

25

oder

5 R^1 für 5-gliedriges, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heteroaryl mit bis zu zwei weiteren Ring-Stickstoffatomen steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl oder (C_1-C_4) -Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

10 R^2 für Phenyl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, Formyl, Acetyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, Acetoxy, Pivaloyloxy, Amino, Formylamino, Acetylamino und Methylsulfonylamino substituiert sein kann,

15 wobei (C_1-C_4) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkoxy ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, Methoxy, Ethoxy oder Acetylamino substituiert sein können,

oder

20 R^2 für Pyrrolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht, die jeweils durch Amino, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein können,

und

25 R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano steht.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

30 R^1 für über ein Ring-Stickstoffatom angebundenes Imidazolyl oder für über ein Ring-Stickstoffatom angebundenes Piperazinyl, das am zweiten Ring-Stickstoffatom durch Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, Acetyl,

- 12 -

tert.-Butoxycarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Aminocarbonyl oder Methylsulfonyl substituiert sein kann, steht.

Gleichfalls von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

5

R^2 für Phenyl, das durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, oder für Pyridyl steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

10

R^1 für über ein Ring-Stickstoffatom angebundenes Imidazolyl oder für über ein Ring-Stickstoffatom angebundenes Piperazinyl, das am zweiten Ring-Stickstoffatom durch Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, Acetyl, tert.-Butoxycarbonyl oder Methylsulfonyl substituiert sein kann, steht,

15

R^2 für Phenyl, das in 4-Position zur Anknüpfstelle an den Phenylring durch Fluor oder Hydroxy substituiert sein kann, steht,

und

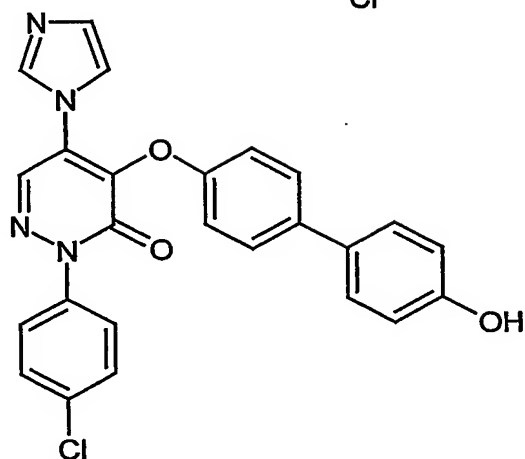
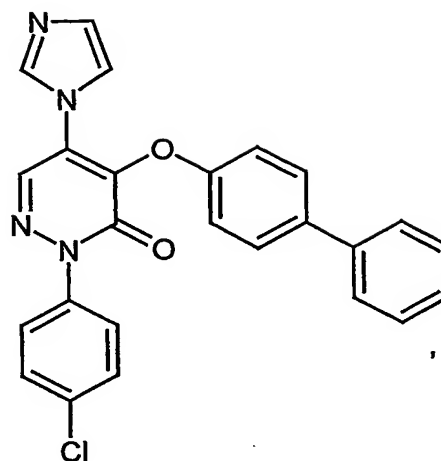
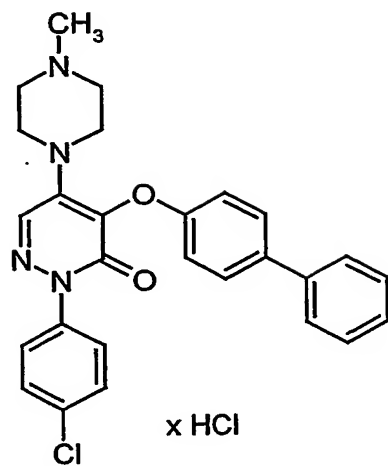
20

R^3 sich in 4-Position zur Anknüpfstelle des Pyridazinonrings befindet und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), die ausgewählt sind aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:

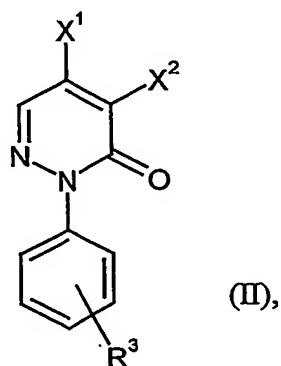
25

- 13 -



Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)

5



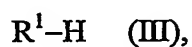
- 14 -

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, und

5 X^1 und X^2 jeweils für Halogen, vorzugsweise für Brom oder Chlor stehen,

zunächst mit einer Verbindung der Formel (III)

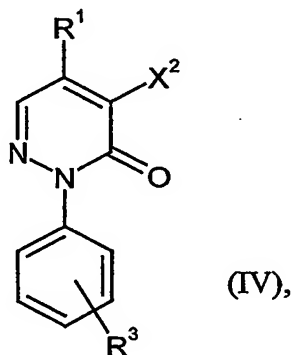


10

in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

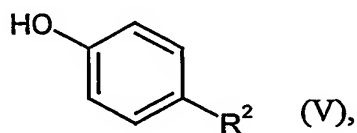
in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase
und/oder eines Alkalimetalliodids in Verbindungen der Formel (IV)

15



in welcher R^1 , R^3 und X^2 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20 überführt und diese dann mit einer Verbindung der Formel (V)



in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkalimetalliodids umgesetzt.

10 Inerte Lösungsmittel für beide Verfahrensschritte sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder Ethylenglykolmonomethylether, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon.

15 Beide Verfahrensschritte können gegebenenfalls auch ohne Lösungsmittel, d.h. in Substanz bzw. in der Schmelze durchgeführt werden.

20 Als Hilfsbasen für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-, Caesium- oder Calciumcarbonat, oder tertiäre organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan geeignet. Bevorzugt werden tertiäre Amine. Die Hilfsbase wird dabei im Molverhältnis von 0.75:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (II), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 0.95:1 bis 1.5:1.

25

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) \rightarrow (I) eignen sich Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, 30 Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, tertiäre organische Amine wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methyl-

piperidin oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, oder metallorganische Verbindungen wie n-Butyllithium. Bevorzugt ist 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Kalium-tert.-butylat. Die Base wird dabei im Molverhältnis von 0.75:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (V), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 0.95:1 bis 1.5:1.

Beide Verfahrensschritte können in Gegenwart von Alkalimetalliodiden wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Caesiumiodid durchgeführt werden. Das Iodid wird dabei in einem molaren Verhältnis von 0.001:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (II) bzw. (IV), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 0.01:1 bis 1:1.

Die Verbindungen (II) und (III) werden in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:10, bevorzugt von 1:1 bis 1:5, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +20°C bis +200°C, bevorzugt von +20°C bis +120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

Die Verbindungen (IV) und (V) werden in einem molaren Verhältnis von 10:1 bis 1:10, bevorzugt von 1:1 bis 1:3, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +20°C bis +200°C, bevorzugt von +100°C bis +180°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [siehe z.B. Drury, *Angew. Chemie* 77, 282 (1965)].

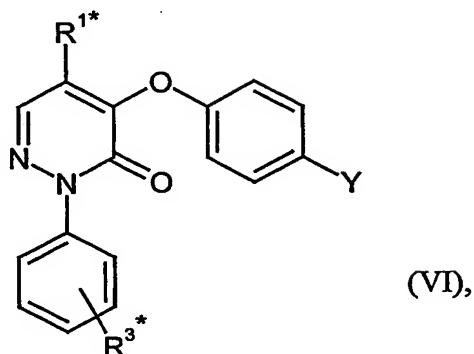
Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

- 17 -

In einer Verfahrensvariante können die Verbindungen der Formel (I) auch dadurch hergestellt werden, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (VI)

5



in welcher

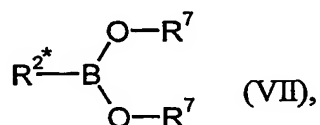
10 R^{1*} die oben angegebene Bedeutung von R^1 hat, jedoch seinerseits nicht durch Brom oder Iod substituiert ist,

R^{3*} die oben angegebene Bedeutung von R^3 hat, jedoch nicht für Brom oder Iod steht, und

15

Y für Brom, Iod oder Trifluormethylsulfonyloxy (Triflat) steht,

in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (VII)



20

in welcher

- 18 -

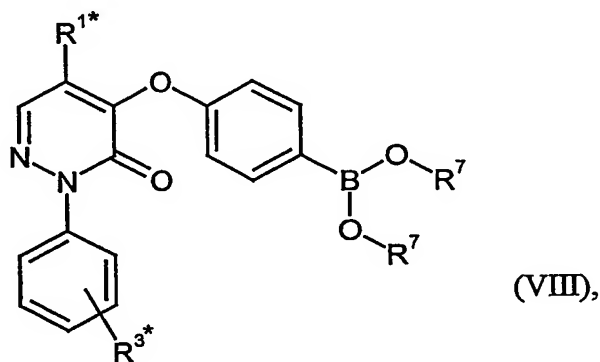
R^{2*} die oben angegebene Bedeutung von R^2 hat, jedoch seinerseits nicht durch Brom oder Iod substituiert ist, und

5 R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH_2CH_2 - oder $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ -Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base umgesetzt,

10 oder

[B] Verbindungen der Formel (VIII)



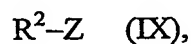
15

in welcher

R^{1*} , R^{3*} und R^7 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20

in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, und

Z für Brom oder Iod steht,

5

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base umgesetzt.

10 Als inerte Lösungsmittel für die Verfahrensvariante [A] eignen sich beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol oder n-Butanol, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder ein
15 Gemisch aus Ethanol und Toluol.

Als inerte Lösungsmittel für die Verfahrensvariante [B] eignen sich beispielsweise dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt ist Dimethylsulfoxid.
20

Als Palladium-Katalysatoren eignen sich für beide Verfahrensvarianten die für Suzuki-Kupplungen üblichen Palladium(0)- und Palladium(II)-Komplexverbindungen; bevorzugt ist Palladium-tetrakis(triphenylphosphan), [1,1-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenyl]dichlor-palladium(II)-Komplex oder Bistriphenylphosphan-dichlorpalladium(II)-Komplex. Die Palladiumverbindung wird dabei in einem Molverhältnis von 0.005:1 bis 0.5:1, bevorzugt in einem Molverhältnis von 0.02:1 bis 0.15:1, bezogen auf die Verbindung (VI) bzw. (VIII), eingesetzt.
25

30 Als Basen eignen sich für beide Verfahrensvarianten wässrige Lösungen von Alkalimetallcarbonaten und -hydrogencarbonaten sowie von Alkalisalzen der Essig- oder

Propionsäure; bevorzugt ist Natriumcarbonat. Bezogen auf die Verbindung (VI) bzw. (VIII) wird ein molares Verhältnis von 1:1 bis 10:1, bevorzugt von 1.5:1 bis 8:1, der Base verwendet.

5 Die Verbindungen (VI) und (VII) werden in einem molaren Verhältnis von 3:1 bis 1:3, bevorzugt von 1.2:1 bis 1:1.2, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

10

Die Verbindungen (VIII) und (IX) werden in einem molaren Verhältnis von 2:1 bis 1:10, bevorzugt von 1:1 bis 1:3, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem

15 Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (VI) und (VIII) können entsprechend dem zuvor beschriebenen Verfahren (IV) + (V) → (I) hergestellt werden.

20 Die Verbindungen der Formel (VIII) können auch analog der Verfahrensvariante [A] durch Palladium-katalysierte Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) mit entsprechenden Borsäure-Derivaten, wie beispielsweise 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, erhalten werden [vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*, 15, 178 (1982); Miyaura et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 314 (1989)].

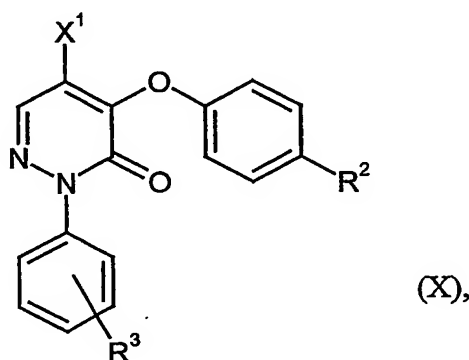
25

Die Verbindungen der Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [siehe z.B. A. Suzuki, in: *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, F. Driedrich und P.J. Stang, Hrsg., Wiley, Weinheim 1998].

30

Die Verbindungen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

5 In einer weiteren Verfahrensvariante können die Verbindungen der Formel (I) auch dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der Formel (X)



10 in welcher R^2 , R^3 und X^1 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und diese dann mit einer Verbindung der Formel (III) in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase und/oder eines Alkali-
15 metalliodids umsetzt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (V) \rightarrow (X) sind vorteilhafterweise Ether wie Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethylether. Bevorzugt ist Dioxan.

20 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) + (III) \rightarrow (I) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt

ist Dimethylformamid. Dieser Verfahrensschritt kann gegebenenfalls auch ohne Lösungsmittel, d.h. in Substanz bzw. in der Schmelze durchgeführt werden.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (V) \rightarrow (X) eignen sich beispielsweise
5 Metall-Alkolate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kalium-
ethanolat, Thalliummethanolat oder -ethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Metall-
hydride wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydrid, Amide wie Natrium- oder
Kaliumamid, Lithium- oder Natrium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiiso-
propylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Methyl-, n-Butyl- oder Phenyl-
10 lithium. Bevorzugt ist Natriumhydrid. Die Base wird dabei im Molverhältnis von
1.5:1 bis 1:1.5, bezogen auf die Verbindung (V), eingesetzt; bevorzugt ist ein
Molverhältnis von 1:1 bis 1.1:1. Die Umsetzung der Base mit der Verbindung (V)
wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ durchgeführt; bei Ver-
wendung von Natriumhydrid erfolgt dies bevorzugt in einem Temperaturbereich von
15 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$.

Als Hilfsbasen für den Verfahrensschritt (X) + (III) \rightarrow (I) eignen sich Alkali- oder
Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-, Caesium- oder Calciumcarbonat, oder
tertiäre organische Amine wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methyl-
20 morpholin oder N-Methylpiperidin; bevorzugt ist Triethylamin oder Ethyldiiso-
propylamin. Die Base wird dabei im Molverhältnis von 1:1 bis 2:1, bezogen auf die
Verbindung (X), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 1:1 bis 1.5:1.

Der Verfahrensschritt (X) + (III) \rightarrow (I) kann vorteilhafterweise in Gegenwart von
25 Alkalimetalliodiden wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Caesiumiodid durchge-
führt werden; bevorzugt ist Natrium- oder Kaliumiodid. Das Iodid wird dabei in
einem molaren Verhältnis von 0.1:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (X), einge-
setzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 1:1.

30 Die Verbindungen (II) und (V) werden in einem molaren Verhältnis von 0.5:1 bis
2:1, bevorzugt von 1:1, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich

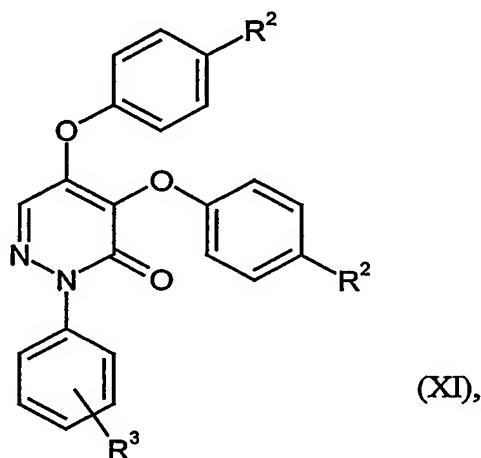
von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +10°C bis +30°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

- 5 Die Verbindungen (III) und (X) werden in einem molaren Verhältnis von 1:3 bis 5:1, bevorzugt von 1:1.5 bis 2:1, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +50°C bis +200°C, bevorzugt von +120°C bis +170°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

10

In einer weiteren Verfahrensvariante können die Verbindungen der Formel (I) auch dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einem Überschuß an Verbindung (V) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkalimetalliodids in Verbindungen der Formel (XI)

15



in welcher R² und R³ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20

überführt und diese dann mit einer Verbindung der Formel (III) in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase und/oder eines Alkalimetalliodids umgesetzt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (V) \rightarrow (XI) sind vorteilhafterweise aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan oder Ether wie Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethylether. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XI) + (III) \rightarrow (I) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Dieser Verfahrensschritt kann gegebenenfalls auch ohne Lösungsmittel, d.h. in Substanz bzw. in der Schmelze durchgeführt werden.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (V) \rightarrow (XI) eignen sich beispielsweise Metall-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat, Thalliummethanolat oder -ethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Metallhydride wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydrid, Amide wie Natrium- oder Kaliumamid, Lithium- oder Natrium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Methyl-, n-Butyl- oder Phenyllithium. Bevorzugt ist Natriumhydrid. Die Base wird dabei im Molverhältnis von 1.5:1 bis 1:1.5, bezogen auf die Verbindung (V), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 1:1 bis 1.1:1. Die Umsetzung der Base mit der Verbindung (V) wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ durchgeführt; bei Verwendung von Natriumhydrid erfolgt dies bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$.

Als Hilfsbasen für den Verfahrensschritt (XI) + (III) \rightarrow (I) eignen sich Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-, Caesium- oder Calciumcarbonat, oder tertiäre organische Amine wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; bevorzugt ist 1,4-

Diazabicyclo[2.2.2]octan oder Ethyldiisopropylamin. Die Base wird dabei im Molverhältnis von 0.75:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (III), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 0.95:1 bis 1.5:1.

- 5 Der Verfahrensschritt (II) + (V) \rightarrow (XI) kann vorteilhafterweise in Gegenwart von Alkalimetalliodiden wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Caesiumiodid durchgeführt werden; bevorzugt ist Natrium- oder Kaliumiodid. Das Iodid wird dabei in einem molaren Verhältnis von 0.05:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (V), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 0.1:1 bis 0.5:1.

10

Der Verfahrensschritt (XI) + (III) \rightarrow (I) kann gleichfalls vorteilhafterweise in Gegenwart von Alkalimetalliodiden wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Caesiumiodid durchgeführt werden; bevorzugt ist Natrium- oder Kaliumiodid. Das Iodid wird dabei in einem molaren Verhältnis von 0.1:1 bis 2:1, bezogen auf die Verbindung (XI), eingesetzt; bevorzugt ist ein Molverhältnis von 1:1.

15

Die Verbindungen (II) und (V) werden in einem molaren Verhältnis von 0.05:1 bis 0.5:1, bevorzugt von 0.1:1 bis 0.5:1, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +50°C bis +200°C, bevorzugt von +100°C bis +160°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

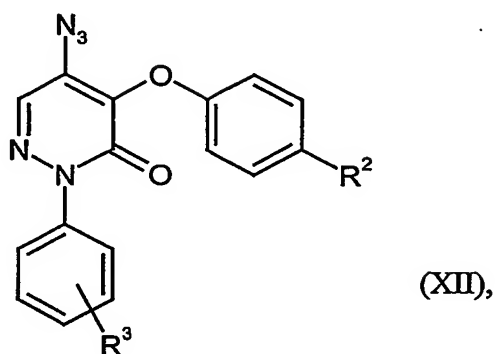
20

Die Verbindungen (III) und (XI) werden in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 5:1, bevorzugt von 1:1 bis 2:1, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +50°C bis +200°C, bevorzugt von +100°C bis +170°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

25

- 30 Verbindungen der Formel (I), in der R¹ für gegebenenfalls substituiertes 1,2,3-Triazol-1-yl steht, können auch dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen

der Formel (X) zunächst mit einem Metallazid in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der Formel (XII)

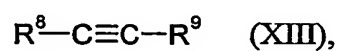


5

in welcher R^2 und R^3 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und diese dann mit einer Verbindung der Formel (XIII)

10



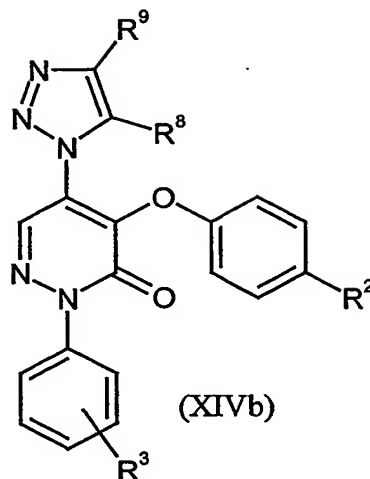
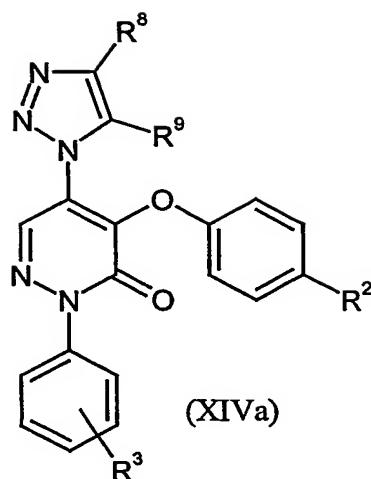
in welcher

15

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl oder für (C_1-C_6) -Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, stehen,

in Anwesenheit oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels zu Verbindungen der Formel (XIVa) bzw. (XIVb)

20



in welcher R^2 , R^3 , R^8 und R^9 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

- 5 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) \rightarrow (XII) sind vorteilhafterweise aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Aceton, Acetonitril oder Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethylether. Bevorzugt ist Dimethylformamid.
- 10 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XII) + (XIII) \rightarrow (XIVa) bzw. (XIVb) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon, oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder isomere Xylole, oder
- 15 Chlorbenzol oder Nitrobenzol. Dieser Verfahrensschritt kann gegebenenfalls auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt wird die Umsetzung in Toluol oder ohne Lösungsmittel durchgeführt.

Die Verbindungen (X) werden mit dem Azid in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:15, bevorzugt von 1:2 bis 1:6, umgesetzt. Als Azide werden Alkalimetall-Salze der Stickstoffwasserstoffsäure verwendet; bevorzugt ist Natriumazid. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +20°C bis +80°C, bevorzugt von +40°C bis +60°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder

bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

Die Verbindungen (XII) und (XIII) werden in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis
5 1:15, bevorzugt von 1:2 bis 1:8, eingesetzt. Die Umsetzung wird in einem Temperaturbereich von +20°C bis +130°C, bevorzugt von +80°C bis +120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei Normaldruck, bei vermindertem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden; bevorzugt ist die Durchführung bei Normaldruck.

10 Die Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur
15 Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren geeignet.

Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I), insbesondere ihre antifibrotische Wirkung, lässt sich durch ihre Wirkung als Lysyloxidase-Inhibitoren erklären.
20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und
25 Warmblütern geeignet, insbesondere von Erkrankungen, die durch den schädlichen Aufbau von Kollagen und/oder durch die übermäßige enzymatische Aktivität der Lysyloxidase gekennzeichnet sind; unabhängig von der diesen Schädigungen zugrundeliegenden Erkrankung.

30 Schädigende Grunderkrankungen in diesem Sinne können Strahlenschäden z.B. in Folge einer Radiotherapie, Schädigungen aufgrund einer Chemotherapie z.B. mit

5 Bleomycin oder Adriamycin, virale Erkrankungen z.B. Hepatitis B-Infektion, chronische Vergiftungen wie z.B. Alkoholabusus, parasitäre Erkrankungen wie z.B. Schistosomiasis, angeborene Erkrankungen wie z.B. Wilson's Syndrom, Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Diabetes, Autoimmunerkrankungen oder auch Erkrankungen unbekannter Herkunft sein. Allen ist gemeinsam, dass sie in einem oder mehreren Organen fibrotische Schäden auslösen. Durch die Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen werden die fibrotische Schädigung und damit zusammenhängende Folgeschäden, wie z.B. Organversagen, Varizenbildung, portaler Hochdruck, Bildung bösartiger Geschwülste, bekämpft.

10

Die therapeutische Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt ebenfalls die Prophylaxe und/oder Behandlung fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe. Beispielfhaft seien hier Lunge, Herz, Niere, Knochenmark und insbesondere Leber genannt. Behandelt werden können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen
15 somit zum Beispiel Leberfibrose, Lebercirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Kardiomyopathie, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen.

20 In einem weiteren Aspekt der Erfindung werden durch Verbindungen der Formel (I) dermatologische Fibrosen therapiert. Als Beispiele für derartige Erkrankungen seien Skleroderma, Morphaea, Keloide, Hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen) und Naevi genannt. Auch können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

25

Auch fibrotische Erkrankungen des Auges, wie diabetische Retinopathie und proliferative Vitroretinopathie, können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen therapiert werden; sie lassen sich auch vorteilhaft zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukoma-Operationen einsetzen.

30

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen, insbesondere solcher Erkrankungen, die durch mit Neoangiogenese verbundene Metastasierung gekennzeichnet sind, therapeutisch eingesetzt werden.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

20 Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Cremes, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe und Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0.01 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend
25 sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von
30 Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch.

- 5 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

10 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 20 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 60 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte
20 obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25 Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Gemischen
30 beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Zur Untersuchung der *in vitro*- und *in vivo*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen können folgende biologische Assays verwendet werden:

5

1. Test auf Lysyloxidase-inhibitorische Wirkung:

In einer Modifizierung einer Vorschrift von Kagan et al. [*Biochem. J.* 177, 203-214 (1979)] wurde das Enzym aus Rinderaorten durch Extraktion mit Phosphatpuffer, der Harnstoff enthielt, gefolgt von Ausfällung und Chromatographie auf DEAE-Sephadex gewonnen.

10

Die Testlösung (Gesamtvolumen 200 µl) setzt sich zusammen aus 1.5 mM Homovanillinsäure, 5 mM 1,5-Diaminopentan, 1 Einheit Meerrettich-Peroxidase und 1.5 M Harnstoff in 50 mM Natriumboratpuffer pH 8.2. Das Enzym wurde 15 Minuten lang mit der zu testenden Verbindung vorinkubiert; die Reaktion wurde durch Zugabe von Diaminopentan und Homovanillin / Meerrettich-Peroxidase gestartet. Es wurde die Fluoreszenz des sich bildenden Homovanillin-Dimeren bei 315 nm Excitation und 425 nm Emission gemessen. Diese Testanordnung ist eine Modifizierung der Vorschrift von Trackman et al. [*Anal. Biochem.* 113, 336-341 (1981)].

15

20

Der IC₅₀-Wert als Maß für die Inhibition der Lysyloxidase wird durch Testung verschiedener Substanzkonzentrationen anhand der Konzentrations-Wirkungskurven ermittelt. Beispielhafte IC₅₀-Werte zu den erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt:

25

<u>Tabelle 1:</u>	IC ₅₀ (μM)
<i>Vergleichsverbindungen:</i>	
β-Aminopropionitril (BAPN)	10
4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon (Emorfazone)	> 4
<i>Ausführungsbeispiele:</i>	
Bsp. 5	0.017
Bsp. 8	0.007
Bsp. 82	0.011
Bsp. 12	0.003
Bsp. 25	0.005
Bsp. 34	0.009
Bsp. 81	0.007
Bsp. 176	0.010

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine deutlich stärkere Hemmwirkung des Enzyms Lysyloxidase als die Referenzverbindung BAPN oder das dem
 5 strukturell nächsten Stand der Technik entsprechende 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon (Emorfazone).

2. Test auf antifibrotische Wirkung in der Leber

2.1 Tiermodelle:

10

a) Modell der chronischen Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung:

15

Chronische Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄)-Behandlung ist eine Standardmethode zur Erzeugung einer Leberfibrose nichtviralen Ursprungs und nachfolgender Zirrhose. Sie wird allgemein als Modell für die Leberfibrose und -zirrhose im Menschen akzeptiert [E. McLean, A. McLean, P. Sutton, Instant Fibrosis: An improved method

for producing cirrhosis of the liver in rats by simultaneous administration of carbon tetrachloride and phenobarbitone, *Br. J. Exp. Pathol.* 50, 502-506 (1969)].

5 Es wurden weibliche Sprague-Dawley-Ratten (200-220 g) eingesetzt. Um eine maximale mikrosomale Metabolisierung des CCl₄ zu erreichen, erhielten die Tiere eine Woche vor Beginn der Gabe von Tetrachlorkohlenstoff Isoniazid im Trinkwasser (1g/l). CCl₄ wurde oral jeden fünften Tag in einer Dosis von 0.2 ml/100 g Körpergewicht in einer 1:1-Mischung mit Mineralöl verabreicht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden, wie in Tabelle 3 angegeben, im gleichen Zeitraum oral gegeben,
10 bevorzugt in Solutol® / Ethanol / PBS-Gemischen. Die Nekropsie wurde 6 Wochen nach Beginn der Behandlung durchgeführt.

b) Modell der Gallengangsligatur:

15 Die Versuche wurden mit weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (200-220 g) durchgeführt. Um eine chronische Fibrose zu erzeugen, wurde in einem chirurgischen Verfahren der Gallengang (*ductus hepaticus communis*) doppelt ligiert. Ethibloc®-Okklusionsemulsion (Ethicon, Norderstedt, Deutschland), eine Mischung aus Prolamin und Ethanol, wurde retrograd in das Gallenwegssystem instilliert [J. Kountouras, B. Billing, P. Scheuer, Prolonged bile obstruction: A new experimental
20 model for cirrhosis in the rat, *Br. J. Exp. Pathol.* 65, 305-311 (1984); G. Boigk, L. Stroedter, H. Herbst, J. Waldschmidt, E.O. Riecken, D. Schuppan, Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats, *Hepatology* 26, 643-649 (1997)]. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden, wie in Tabelle 2 angegeben, im gleichen Zeitraum
25 oral gegeben, bevorzugt in Solutol® / Ethanol / PBS-Gemischen. Die Tiere wurden drei Wochen nach dem chirurgischen Eingriff getötet und untersucht.

c) Modell der Serum-induzierten Leberfibrose:

30 Eine septale Fibrose kann bei Ratten auch durch wiederholte Injektion von heterologem Serum ausgelöst werden. Hierzu werden pro Tier zweimal wöchentlich 0.5 ml steril filtrierte Schweineserum i.p. verabreicht [Bhunchet und Wake,

Hepatology 16, 1452-73 (1992)]. Die Versuche wurden mit weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (200-220 g) durchgeführt. Nach 6-8 Wochen wird die septale Fibrose histologisch manifest und läßt sich auch durch Erhöhung des Leber-Hydroxyprolin-Gehalts nachweisen.

5

2.2 Auswertung der Tiermodelle:

a) Histologische Bewertung / Morphometrie:

Aus dem rechten Vorderleberlappen jeder Ratte wurden standardisierte, transversale Zylinder aus Lebergewebe (ca. 10 x 2 mm) geschnitten. Gefrierschnitte wurden mit 0.1 % Picrosiriusrot-Lösung zum Nachweis von Leberfibrose-assoziiertem Narbenkollagen gefärbt. Zur Kontrasterhöhung wurde mit Fast Green gegengefärbt. Das Ausmaß an Leberfibrose wurde als Prozentsatz des mit Picrosiriusrot anfärbbaren Teils in jedem Schnitt ermittelt. Zur automatisierten Morphometrie wurde ein Leica-Quantimed 500 MC-System (Leica, Deutschland) verwendet. Dabei wurden die Parameter der Farbdetektion standardisiert und während eines Experiments konstant gelassen. Zur Auswertung wurden 64 Beobachtungsfelder, die mittels eines Standardmeßgitters, das 31 mm² überdeckt, bei 100-facher Vergrößerung herangezogen.

10

15

b) Kollagen-Gehalt:

Zur Abschätzung des Gesamtkollagen-Gehalts wurde die Gewebekonzentration an 4-Hydroxyprolin herangezogen. Es wurde die Methode von Prockop und Udenfried [D.J. Prockop and S. Udenfried, A specific method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine, *Anal. Biochem.* 1, 228-239 (1960)] in modifizierter Form angewendet: Leberproben mit einem Naßgewicht von 60-90 mg wurden getrocknet und anschließend in 6 N Salzsäure bei 100°C über 17 Stunden hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde durch Eindampfen getrocknet und in 5 ml entionisiertem Wasser rekonstituiert. 200 µl dieses Hydrolysats wurden mit 200 µl Ethanol versetzt und für 20 Minuten bei Raumtemperatur mit 200 µl einer 0.7%-igen Lösung von Chloramin-T in Citratpuffer (5.7 g Natriumacetat, 3.75 g Citronensäure-Trinatriumsalz, 0.55 g Citronensäure, 38.5 ml Ethanol, auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt) oxidiert. Hierzu wurden danach 400 µl Ehrlichs-Reagenz (12 g p-Dimethylaminobenzaldehyd und

20

25

30

2.7 g Schwefelsäure in 40 ml Ethanol) gegeben. Nach 3 Stunden Inkubation bei 35°C wurde die Absorption bei 573 nm gemessen. Der Gehalt an Hydroxyprolin, bezogen auf das Trockengewicht der eingesetzten Leberproben, wurde anhand einer Eichkurve aus diesen Absorptionswerten ermittelt.

5

2.3 Ergebnisse:

Wie Tabelle 2 zeigt, reduzieren die erfindungsgemäße Verbindungen den Anteil an Narbenkollagen in Ratten mit durch Gallengangsligatur erzeugter Leberfibrose. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass auch durch Tetrachlorkohlenstoff erzeugte Fibrose im Tiermodell durch erfindungsgemäße Verbindungen gehemmt wird, da sich unter Substanzgabe der Gehalt an Gesamtleberkollagen verringert. In Tabelle 4 ist die Beeinflussung des Gesamtkollagens bei seruminduzierter Leberfibrose dargelegt.

10

15

Tabelle 2: Beeinflussung des Anteils an fibrotischem Gewebe bei Leberfibrose infolge einer Gallengangsligatur in der Ratte

Tiere	intakt (Sham-operiert)	Gallengangs-ligiert	Gallengangs-ligiert
Substanzgabe	Solutol/Ethanol/ PBS	Solutol/Ethanol/ PBS	15 mg/kg Bsp. 82 p.o. b.i.d. in Tolutol/ Ethanol/ PBS
Anteil Picrosiriusrot-färbbare Fläche: Mittelwert in % S.E.M.	0.21 0.03	7.4 0.72	4.98 0.58
N (Anzahl Tiere)	5	11	11
P			< 0.05 vs. Vehikel

Dieser Effekt entspricht einer Hemmung der Fibrose um ca. 34 %.

Tabelle 3: Beeinflussung des Gesamtkollagen bei Leberfibrose infolge einer chronischen Tetrachlorkohlenstoff-Gabe in der Ratte

Tiere	intakt	CCl ₄	CCl ₄
Substanzgabe	Solutol/Ethanol/ PBS	Solutol/Ethanol/ PBS	30 mg/kg Bsp. 82 p.o. o.d. in Solutol/Ethanol/ PBS
Gehalt an 4-Hydroxyprolin: Mittelwert in mg/g Trocken- gewicht	0.504	1.921	1.260
S.E.M.	0.019	0.308	0.121
N (Anzahl Tiere)	5	11	11
P			= 0.059 vs. Vehikel

5

Tabelle 4: Beeinflussung des Gesamtkollagens bei seruminduzierter Leberfibrose in der Ratte

Tiere	intakt	Serumbehandelt	Serumbehandelt
Substanzgabe	Solutol/Ethanol/ PBS	Solutol/Ethanol/ PBS	3 mg/kg Bsp. 34 p.o. o.d. in Solutol/Ethanol/ PBS
Gehalt an 4-Hydroxyprolin: Mittelwert in mg/g Trockengewicht	0.577	2.070	1.293
S.E.M.	0.038	0.188	0.180
N (Anzahl Tiere)	5	15	15
P	< 0.001		< 0.01

B. Beispiele**Abkürzungen:**

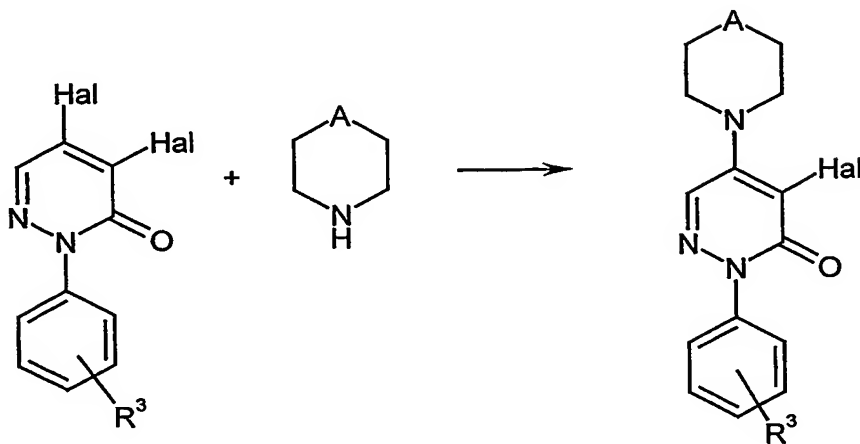
APCI	Atmosphärendruck – Chemische Ionisation (bei MS)
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	<i>N</i> '-(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MOM	Methoxymethyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Schmp.	Schmelzpunkt
Zers.	Zersetzung

Analytische Methoden:

Massenspektroskopische Methoden:

A: DCI, NH₃;B: ESI;5 C: ESIPos;D: LC-MS/ESIPos;E: APCI;F: LC-MS10 **HPLC-Standardmethode:**

Säule: Kromasil C-18 125 x 2 mm; Fluß: 0.5 ml/min; Wellenlänge: 210 nm; Temp.: 30°C; Eluent: Gradienten von CH₃CN / 0.01 M H₃PO₄

15 **Allgemeine Herstellungsverfahren:*****Allgemeine Vorschrift (1)***

20

Variante (1a):

Zu einer Suspension aus 4,5-Dihalopyridazin-3-on-Derivat (1 eq.) in 1,2-Dichlor-ethan (0.4-0.5 mol/l) werden Amin (1.8-2.0 eq.) und als Hilfsbase Triethylamin

(1.5 eq.) gegeben. Die Mischung wird für 15-20 h auf Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt. Es wird mit 0.5 N Salzsäurelösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

Variante (1b):

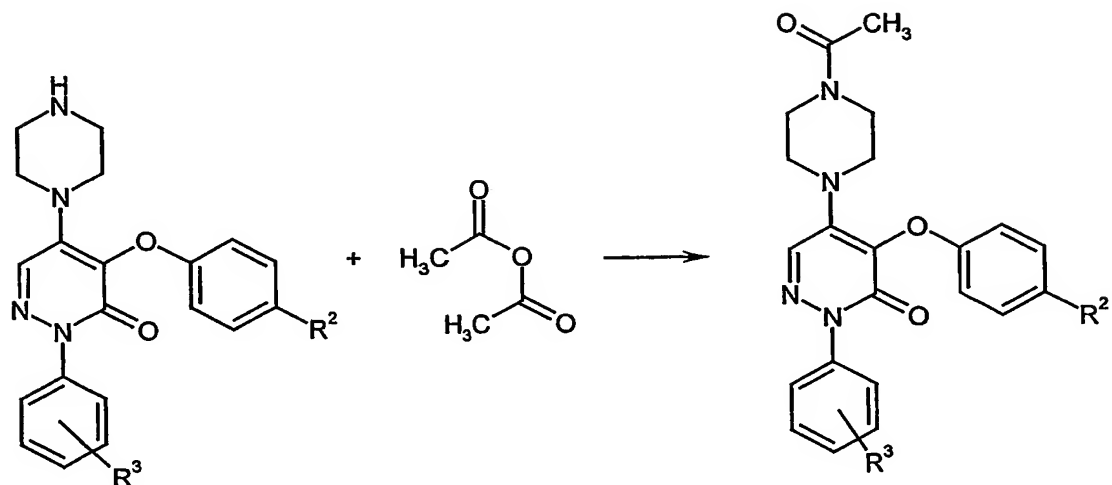
Zu einer Lösung von 4,5-Dihalopyrazin-3-on-Derivat (1 eq.) in N-Methyl-2-pyrrolidin (NMP) werden Amin (1-3 eq.) und Natriumiodid (8-10 Mol-%; katalytische Menge) gegeben und 4-8 h bei 65°C gerührt. Nach Abkühlen gibt man Wasser hinzu und saugt das ausgefallene Produkt ab. Der Filtrückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Variante (1c): Dichlormethan- bzw. Dioxan-Verfahren

Zu einer Suspension von 4,5-Dichlorpyrazin-3-on-Derivat (1 eq.) in Dichlormethan oder Dioxan (im Falle von Dioxan erfolgt Zugabe katalytischer Mengen von Natriumiodid) wird das Amin (1-7 eq.) langsam zugeschüttet und 20 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 1 molarer Natronlauge gewaschen, die Dichlormethan-Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Im Dioxan-Fall wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan/Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und eingengt. Durch Verrühren des Rückstandes mit Ether erfolgt Kristallisation.

Allgemeine Vorschrift (2)(Vorschrift zur Acylierung von Amin-/Anilin-Fragmenten in R¹, R² und R³)

Beispiel:



5

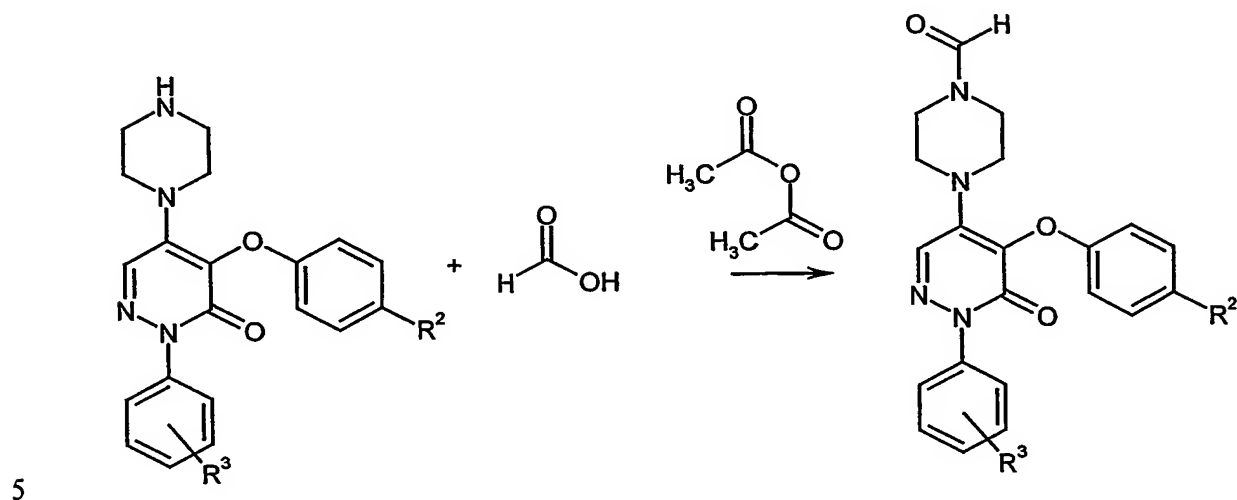
Zu einer eisgekühlten Lösung eines Amin- oder Anilin-Derivats (1 eq.) in absolutem 1,2-Dichlorethan (0.25-0.5 mol/l) wird tropfenweise Acylierungsreagenz (Anhydrid oder Säurechlorid, 1.2-2.0 eq.) gegeben. Nach vollständigem Umsatz (gegebenenfalls erfolgt Zusatz einer katalytischen Menge 4-DMAP) wird die auf Raumtemperatur erwärmte Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt. Es wird mit 1 N Salzsäurelösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

10

15

Allgemeine Vorschrift (3)(Vorschrift zur Formylierung von Amin-/Anilin-Fragmenten in R¹, R² und R³)

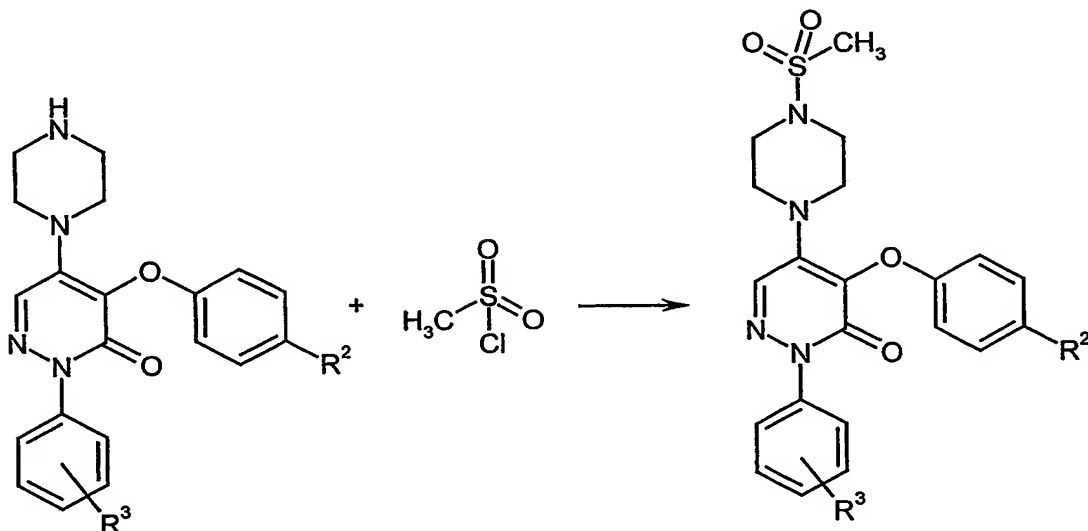
Beispiel:



Eine Mischung aus Ameisensäure (2.5 eq.) und Acetanhydrid (2.0 eq.) wird 1 h auf 50°C erhitzt, nach Abkühlen mit absolutem Dichlormethan (0.5 mol/l) verdünnt und zu einer Mischung aus Amin- oder Anilin-Derivat (1.0 eq.) und Pyridin (3.0 eq.) in Dichlormethan (0.5 mol/l) gegeben. Die Reaktionsmischung wird mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt wird. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen gereinigt.

Allgemeine Vorschrift (4)(Vorschrift zur Mesylierung von Amin-/Anilin-Fragmenten in R¹, R² und R³)

Beispiel:

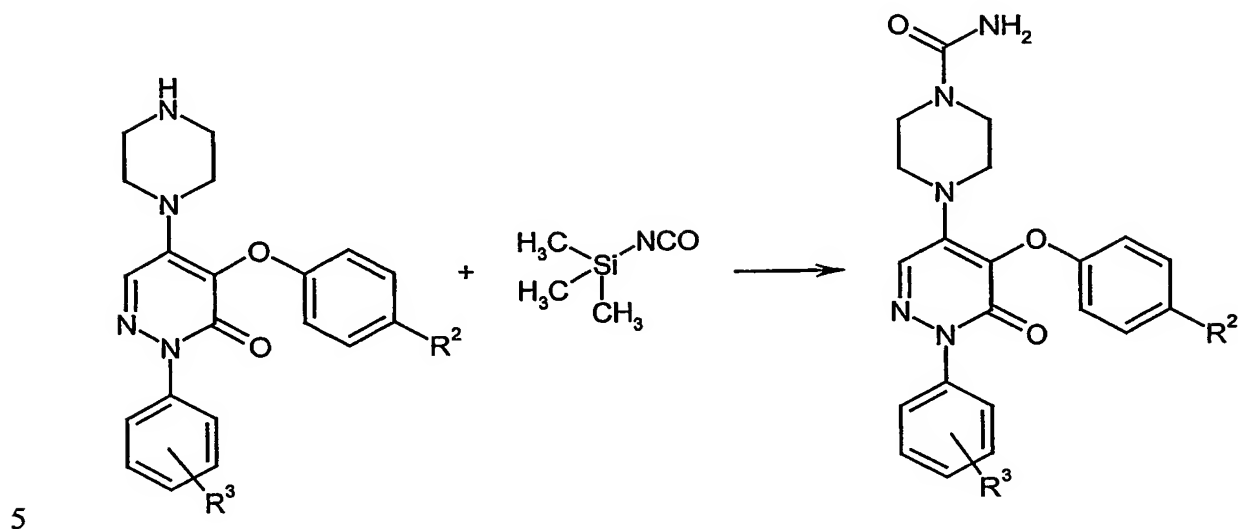


5

- Zu einer eisgekühlten Lösung eines Amin- oder Anilin-Derivats (1 eq.) und einer Hilfsbase (Pyridin oder Triethylamin, 2.0-3.0 eq.) in absolutem Dichlormethan (0.25-0.5 mol/l) wird tropfenweise Methansulfonsäurechlorid (1.2-2.0 eq.) gegeben.
- 10 Nach vollständigem Umsatz wird die auf Raumtemperatur erwärmte Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt. Es wird mit 1 N Salzsäurelösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird
- 15 Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

Allgemeine Vorschrift (5)(Vorschrift zur Carbamoylierung von Amin-/Anilin-Fragmenten in R¹, R² und R³)

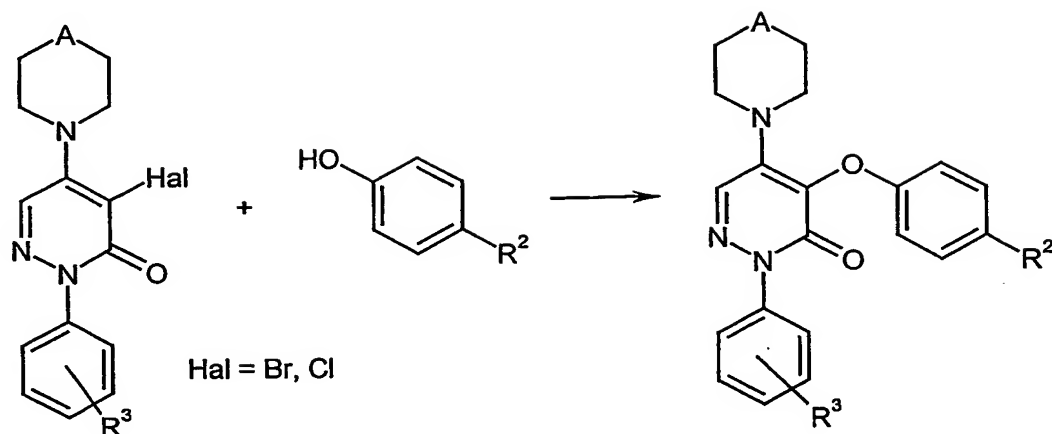
Beispiel:



Trimethylsilylisocyanat (8.0 eq.) wird zu einer Mischung eines Amin- oder Anilin-Derivats (1 eq.) in absolutem Dichlormethan getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingengt und im Hochvakuum getrocknet und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser, 2 N Kaliumcarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Silicagel oder präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

10

15

Allgemeine Vorschrift (6)

5 Variante (6-a), Kaliumsalz-Methode:

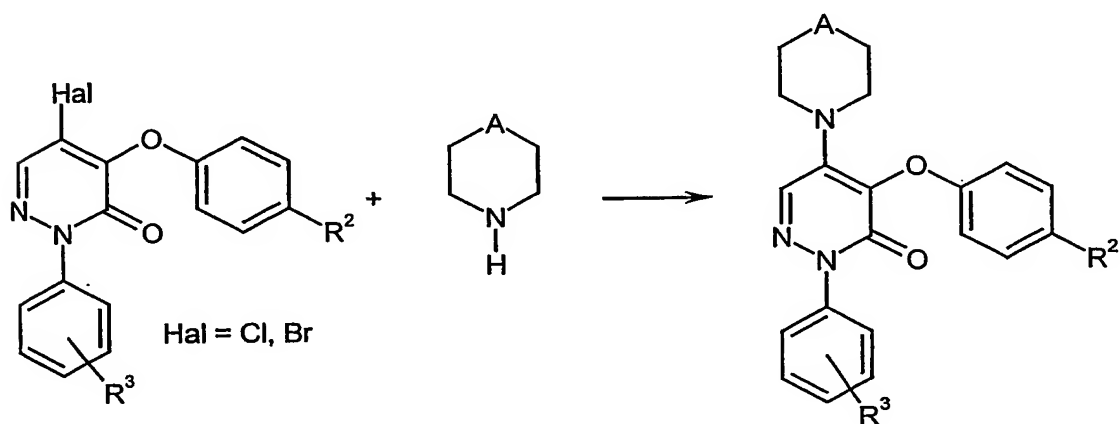
In eine Lösung von Kalium-tert.-butylat (3.0 eq.) in absolutem Tetrahydrofuran (0.5 mol/l) wird portionsweise ein Phenol-Derivat (3.0 eq.) eingetragen. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird die Lösung konzentriert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Zum getrockneten Kaliumphenolat werden 4-Halopyridazin-3-on-Derivat (1.0 eq.), Kaliumiodid (0.1 eq.) und absolutes Dimethylformamid (0.5 mol/l) gegeben. Die Mischung wird für 20-30 min in einem 170°C heißem Ölbad kräftig gerührt, bevor nach Abkühlen das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung (zweimal) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

Variante (6-b), Caesiumsalz-Methode:

20 In eine Suspension von Caesiumcarbonat (1.5 eq.) in absolutem Methanol (0.5 mol/l) wird portionsweise ein Phenol-Derivat (3.0 eq.) eingetragen. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird die klare Lösung konzentriert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Zum getrockneten Caesiumphenolat werden 4-Halopyridazin-3-on-

Derivat (1.0 eq) und absolutes Dimethylformamid (ca. 0.3 mol/l) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 120°C kräftig gerührt, bevor nach Abkühlen das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser, 1 N Natriumhydroxid-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

10 Variante (6-c), über 4-Aryloxy-5-halo-pyridazin-3-on-Derivate:



Eine Mischung aus einem 4-Aryloxy-5-halo-pyridazin-3-on-Derivat (1.0 eq., Herstellung siehe Vorschrift 12) und einem cyclischen Aminderivat (1.2 bis 1.5 eq.), Kaliumiodid (1.0 eq.) und Ethyldiisopropylamin (2.0 eq.) in absolutem Dimethylformamid wird für 8 bis 18 h auf 120°C bis 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Hochvakuum eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mit verdünnter Salzsäurelösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert im Vakuum. Aus der Rohmischung wird das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) oder durch Kristallisation aus Diethylether bzw. Diethylether / Dichlormethan-Gemischen erhalten.

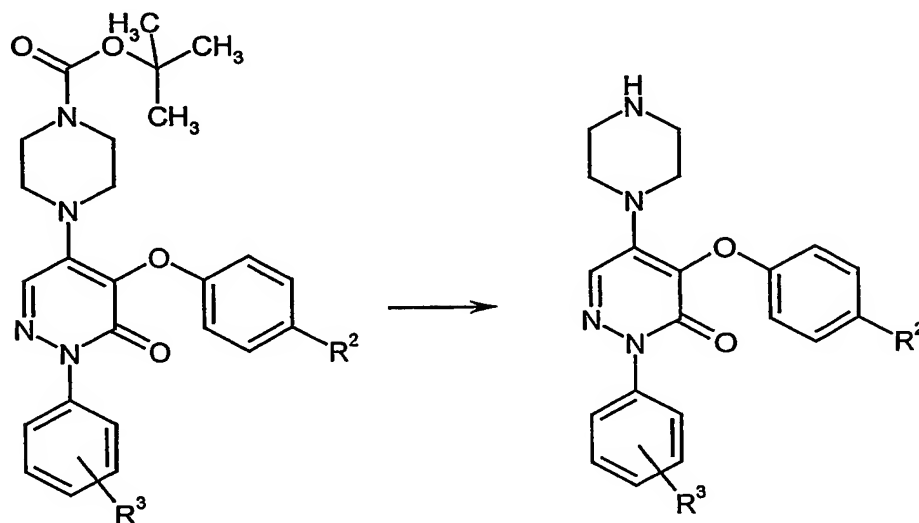
Variante (6-d), Umsetzung in der Schmelze [Variante der Methode (6a)]:

Das Kaliumsalz eines Phenols wird mit 4-Halopyrazin-3-on-Derivaten (1 eq.) in einem auf 175°C vorgeheizten Ölbad 30 min in DMF gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 molarer Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie an Silicagel (Toluol / Acetonitril-Gemische) gereinigt.

Allgemeine Vorschrift (7)

(Vorschrift zur Freisetzung von Amin-/Anilin-Fragmenten in R¹, R² und R³ aus Boc-geschützten Vorläufern)

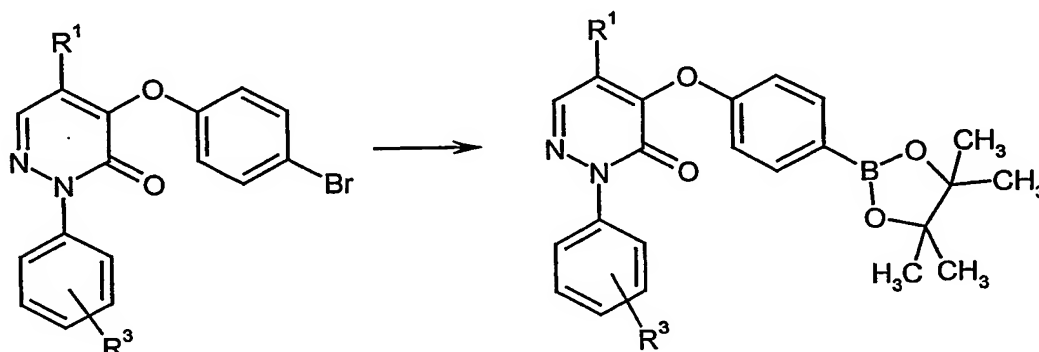
Beispiel:



Eine eisgekühlte Mischung aus tert.-Butyloxycarbonat (Boc)-geschütztem Amin (1.0 eq.) in Dichlormethan (ca. 0.15 mol/l, Zusatz von 2% Wasser) wird mit Trifluoressigsäure (60% der Menge an Dichlormethan) versetzt. Die Mischung wird ca. 3 h kräftig bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet

wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

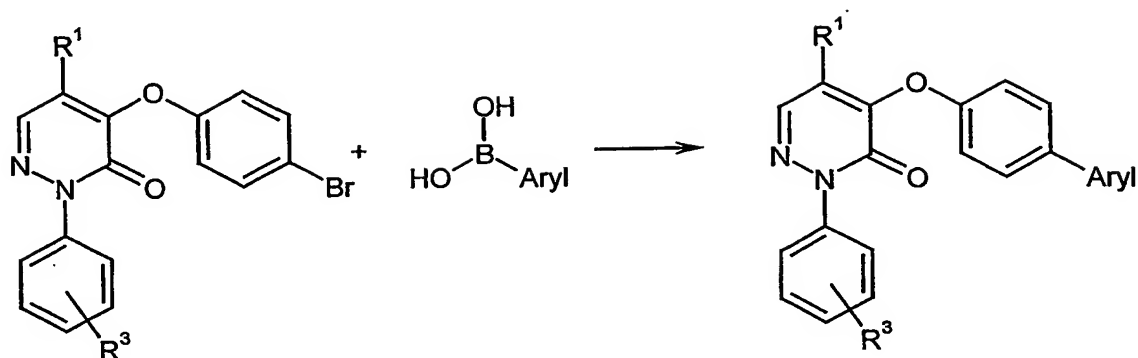
Allgemeine Vorschrift (8)



In einem mit Argon gespülten Kolben werden nacheinander Arylbromid (1.0 eq., Herstellung siehe Vorschrift 6), Bis(pinacolato)diboron (1.1 eq.), Kaliumacetat (3.0 eq.), DMSO und PdCl₂(dppf) (0.04 eq.) gegeben. Die Mischung wird unter Argon bei 80°C kräftig gerührt. Nach Ende des Umsatzes (Kontrolle per HPLC) wird abgekühlt, mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und engt ein. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt, gegebenenfalls erfolgt Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen.

Allgemeine Vorschrift (9)

Beispiel:



5

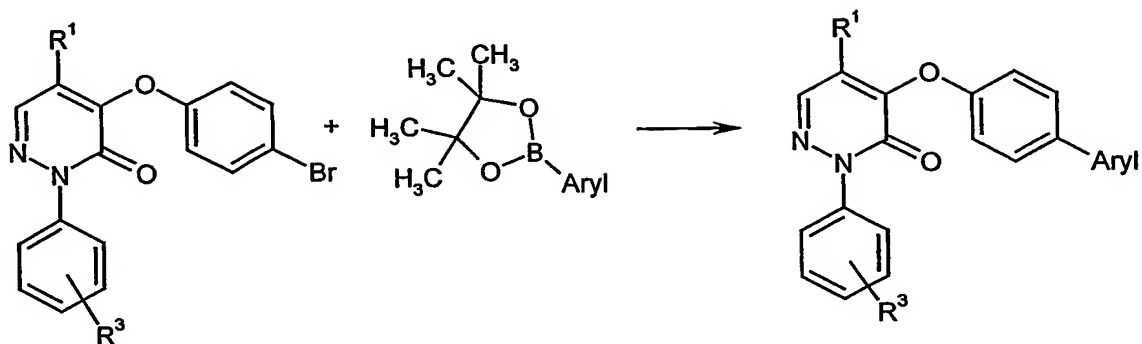
Variante (9-a), über Boronsäure-Derivate:

In einem mit Argon gespülten Kolben werden nacheinander Arylbromid (1.0 eq., Herstellung siehe Vorschrift 6), Arylboronsäure-Derivat (1.2-2.0 eq.), $PdCl_2(dppf)$ (0.05 eq.), Dimethylformamid (ca. 0.15 mol/l) und Natriumcarbonat (2.5 bis 5.0 eq., als 2 N wäßrige Lösung) gegeben. Die Mischung wird unter Argon bei 80°C kräftig gerührt (in der Regel über Nacht), bevor nach Abkühlen im Hochvakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird entweder wäßrig aufgearbeitet oder an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) säulenfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen, durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) oder durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

10

15

Variante (9-b), über Borinatester-Derivate:



5

In einem mit Argon gespülten Kolben werden nacheinander Aryl-Bromid oder -Iodid (2.0 eq.), Arylbordinatester-Derivat (1.0 eq., Herstellung siehe Vorschrift 8), PdCl₂(dppf) (0.05 eq.), Dimethylformamid (ca. 0.15 mol/l) und Natriumcarbonat (5.0 eq., als 2 N wäßrige Lösung) gegeben. Die Mischung wird unter Argon bei 80°C

10 kräftig gerührt (in der Regel über Nacht), bevor nach Abkühlen im Hochvakuum eingengt wird. Der Rückstand wird entweder wäßrig aufgearbeitet oder an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) säulenfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen, durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) oder durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

15

Variante (9-c), über *in situ* generierte Borinatester-Derivate:

In einem mit Argon gespülten Kolben werden nacheinander Arylbromid (1.0 eq., Herstellung siehe Vorschrift 6), Bis(pinacolato)diboron (1.1 eq.), Kaliumacetat (3.0 eq.), DMSO und PdCl₂(dppf) (0.04 eq.) gegeben. Die Mischung wird unter

20 Argon bei 80°C kräftig gerührt. Nach Ende des Umsatzes (Kontrolle per HPLC) wird abgekühlt und filtriert (an dieser Stelle kann eine Aliquotierung bei parallel-synthetischen Ansätzen erfolgen). Zur erhaltenen Lösung werden unter Argon nacheinander Aryl-Bromid oder -Iodid (2.0 eq.), PdCl₂(dppf) (0.05 eq.) und Natriumcarbonat (5.0 eq., als 2 N wäßrige Lösung) gegeben. Die Reaktionsmischung wird

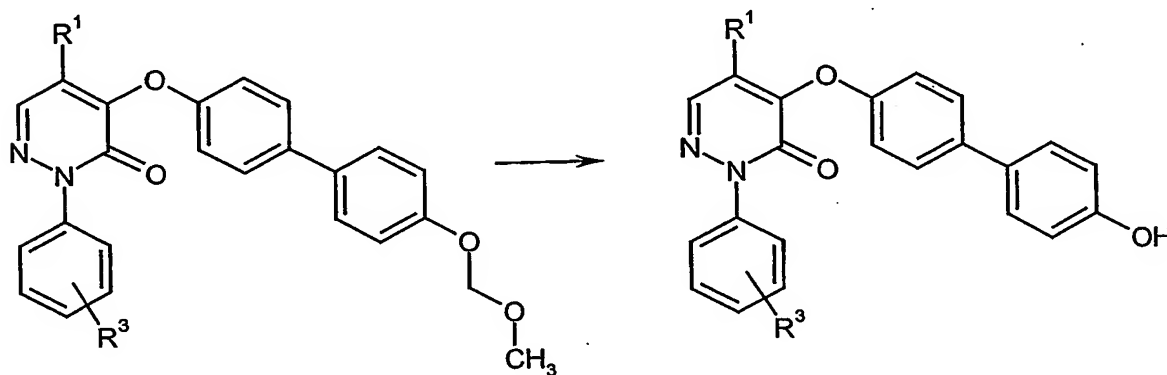
25

unter Argon bei 80°C kräftig gerührt (in der Regel über Nacht), bevor nach Abkühlen Rohprodukte entweder durch wäßrige Aufarbeitung (Zusatz von Wasser und Dichlormethan mit anschließender Phasentrennung durch Chromaphil-Filter) oder durch Fällung nach Zusatz von Wasser erhalten werden. Die weitere Reinigung geschieht
5 mittels Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische), präparativer Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC; gegebenenfalls erfolgt Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen.

Allgemeine Vorschrift (10)

(Vorschrift zur Freisetzung von Phenol-Fragmenten in R² und R³ aus MOM-geschützten Vorläufern)

Beispiel:



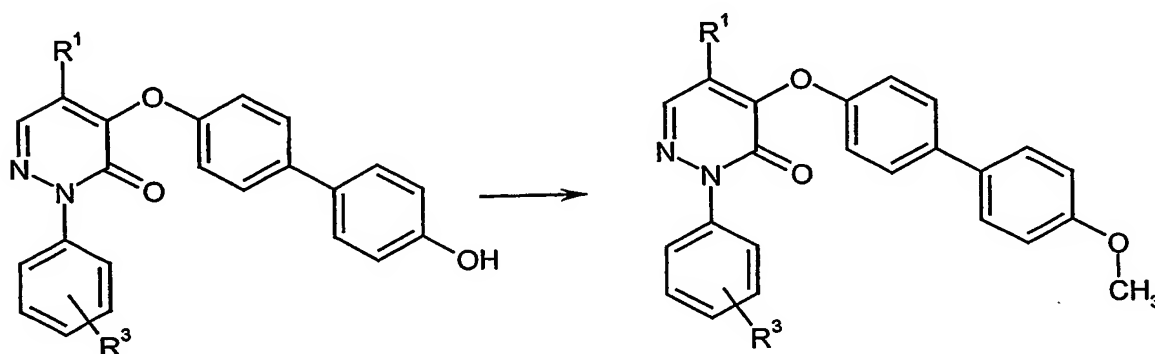
Eine Mischung eines Methoxymethyl (MOM)-geschützten Phenol-Derivats in einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und Trifluoressigsäure (3:1:1, ca. 0.1 bis 0.2 mol/l) wird bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz kräftig gerührt. Man engt die Reaktionsmischung ein und trocknet im Hochvakuum. Der Rückstand wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird, falls erforderlich, durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen, durch Chromato-
20

graphie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) oder durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol-Gemische) gereinigt.

5 **Allgemeine Vorschrift (11)**

(Vorschrift zur Veretherung von Phenol-Fragmenten in R² und R³)

Beispiel:

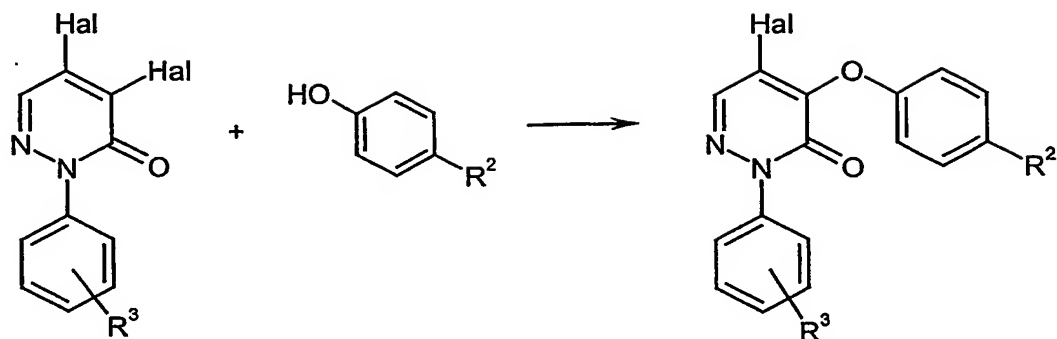


10

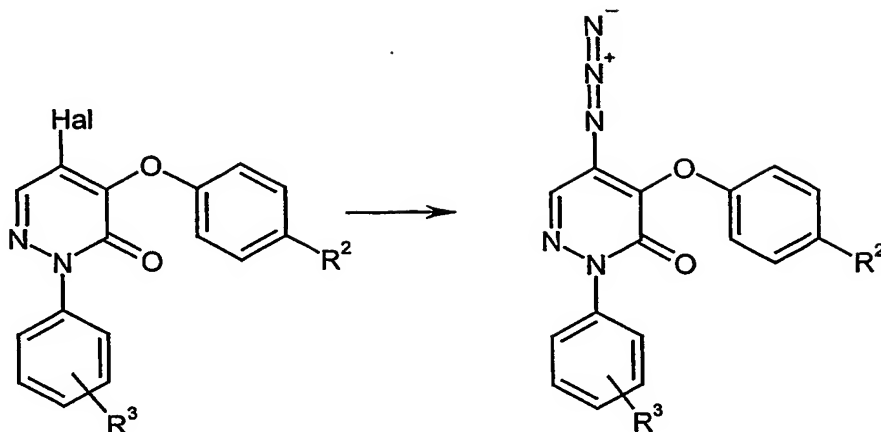
15

Zu einer Mischung eines Phenol-Derivats (1.0 eq.) und Kaliumcarbonat (2.0 eq.) in absolutem Tetrahydrofuran (ca. 0.1 mol/l) wird ein Überschuß Methyljodid (ca. 5.0 bis 10 eq.) getropft. Die Reaktionsmischung wird (in der Regel über Nacht) auf Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen bis zur Trockne eingeeengt und mit Wasser versetzt. Das nach Filtration und Trocknen im Hochvakuum erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch Kristallisation aus Dichlormethan / Diethylether-Gemischen oder durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol-Gemische) weiter aufgereinigt.

20

Allgemeine Vorschrift (12)

- 5 In eine wassergekühlte Lösung eines Phenol-Derivats (1.0 eq.) in absolutem 1,4-Dioxan (0.4 mol/l) wird unter kräftigem Rühren portionsweise Natriumhydrid (1.0 eq., 60%-ig in Mineralöl) eingetragen (bei größeren Ansätzen empfiehlt sich eine inverse Vorgehensweise). Nach 1 h wird die Lösung bei Raumtemperatur zu einer Suspension eines 4,5-Dihalopyridazin-3-on-Derivats (1.0 eq.) in absolutem 1,4-Dioxan (0.4 mol/l) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15-20 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bevor das Dioxan im Vakuum nahezu vollständig entfernt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Aus dem Gemisch wird das Produkt durch Kristallisation aus Dichlormethan oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Cyclohexan-Gemische) erhalten.
- 10
- 15

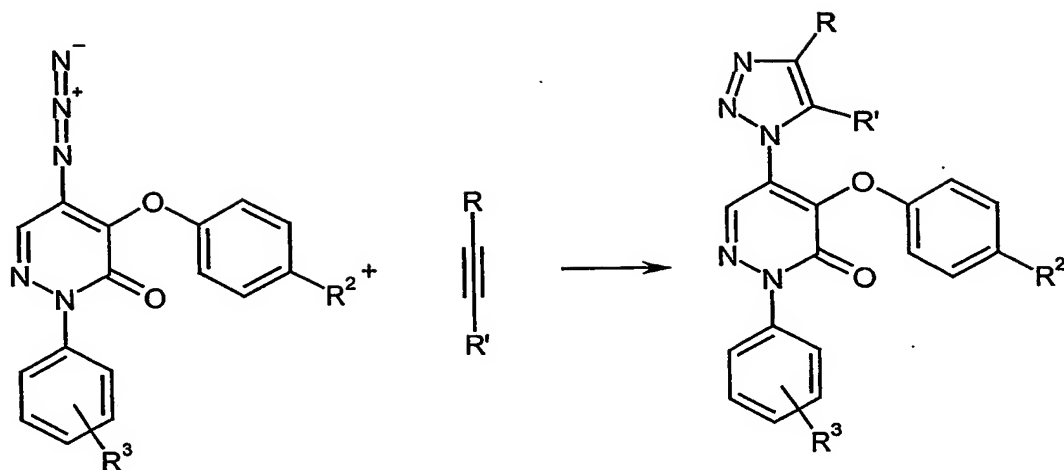
Allgemeine Vorschrift (13)

- 5 Eine Suspension aus einem 5-Halopyridazin-3-on-Derivat (1.0 eq., Herstellung siehe
Vorschrift 12) und Natriumazid (5.0 eq.) in Dimethylformamid (0.5 mol/l) wird 30
bis 45 min auf 50-55°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Dichlormethan ver-
dünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet und vorsichtig eingeeengt. Der am Hochvakuum ge-
10 trocknete Rückstand wird mit Dichlormethan / Diethylether kristallisiert.

Allgemeine Vorschrift (14)

(Vorschrift zur 1,2,3-Triazolsynthese)

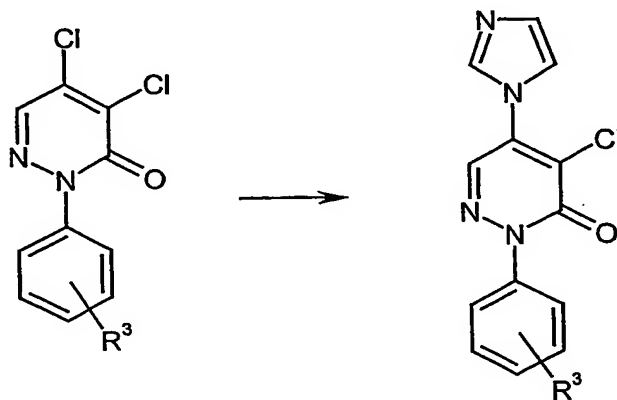
- 15 Beispiel:



5 Eine Suspension eines 5-Azidopyridazin-3-on-Derivat (1.0 eq., Herstellung siehe
 Vorschrift 13) und eines mono- oder disubstituierten Alkinderivats (2.0 bis 8.0 eq.)
 in Toluol (0.1 bis 0.4 mol/l) wird auf Rückfluß erhitzt (2 bis 24 h). Nach dem Ab-
 kühlen wird die Reaktionsmischung eingeeengt und das Produktgemisch durch
 Kristallisation aus Diethylether bzw. Diethylether / Dichlormethan-Gemischen und
 Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan / Methanol-Gemische) in gegebenen-
 falls anfallende Regioisomere getrennt und gereinigt.

10

Allgemeine Vorschrift (15)



15

Variante (15a), 4-Chlor-5-(1H-imidazol-1-yl)-2-aryl-3(2H)-pyridazinone:

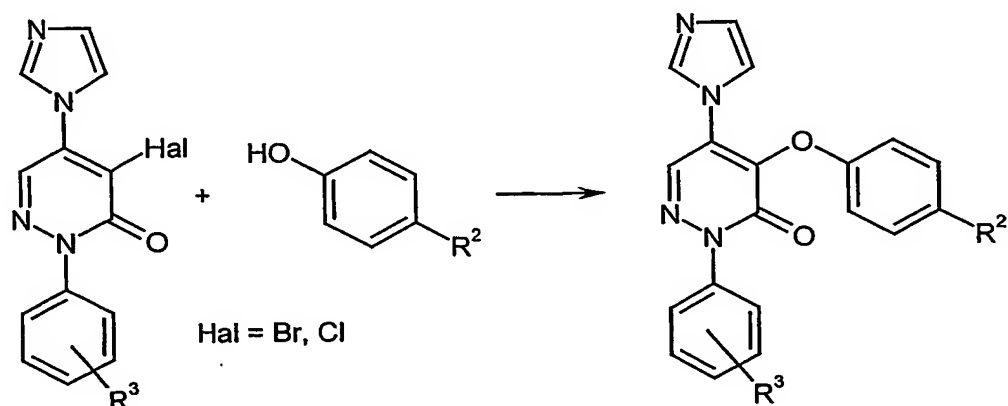
25 mmol 4,5-Dichlor-2-aryl-2(3H)-pyridazinon, 75 mmol Imidazol und 0.7 mmol Natriumiodid in 100 - 150 ml Dimethylformamid werden 8 h bei 90°C gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Einengen am Rotationsverdampfer verbleibende Rohprodukt wird an Kieselgel (0.063-0.2 mm) chromatographiert. Überschüssiges Edukt wird zunächst mit Dichlormethan eluiert; das gewünschte Produkt erhält man durch Elution mit Petrolether / Ethylacetat 1:1. Nach Eindampfen erhält man die entsprechenden 4-Chlor-5-(1H-imidazol-1-yl)-2-aryl-3(2H)-pyridazinone.

Variante (15b), 4-Brom-5-(1H-imidazol-1-yl)-2-aryl-3(2H)-pyridazinone:

Beim Einsatz von 4,5-Dibrom-2-aryl-2(3H)-pyridazinonen erhält man analog zu Methode (19a) die entsprechenden 4-Brom-Derivate.

Die entsprechenden 4,5-Dibrom- bzw. 4,5-Dichlor-2-aryl-2(3H)-pyridazinone sind bekannt oder können aus käuflichen Arylhydrazinen und Mucobrom- bzw. Mucochlorsäure unter sauren Bedingungen nach bekannten Verfahren hergestellt werden [H.R. Hensel und G. Lützel, Angewandte Chemie 77, 303 (1965)].

Allgemeine Vorschrift (16)



Variante (16a):

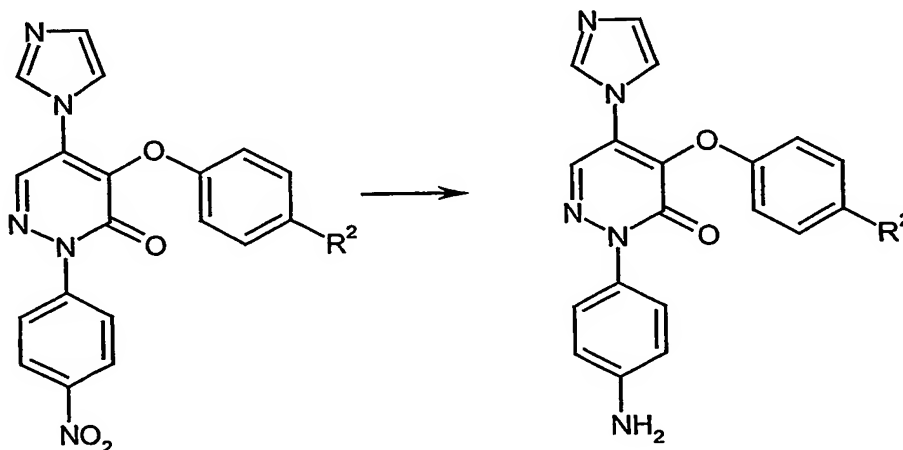
10 mmol 4-Chlor- oder 4-Brom-5-(1H-imidazol-1-yl)-2-aryl-3(2H)-pyridazinon,
15.0 mmol Phenol, 0.1 g Natriumiodid und 12 mmol 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
5 werden in 4 - 10 ml Dimethylformamid aufgenommen und über Nacht auf 100°C er-
hitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird
mit verdünnter Salzsäure (pH 3), Wasser, 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen.
Der nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen verbleibende Rückstand wird
mit Diethylether / Methanol 95:5 verrührt. Durch chromatographische Reinigung
10 (Kieselgel 0.063-0.2 mm, Dichlormethan / Methanol 40:1) der Mutterlauge wird
weitere Zielverbindung erhalten.

Variante (16b):

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan kann durch Natriumhydrid ersetzt werden.
15

Variante (16c):

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan kann durch Natriummethylat ersetzt werden. Das
Natriumsalz wird analog zu Methode (6a) vorgebildet und das Lösemittel eingengt.
20

Allgemeine Vorschrift (17)

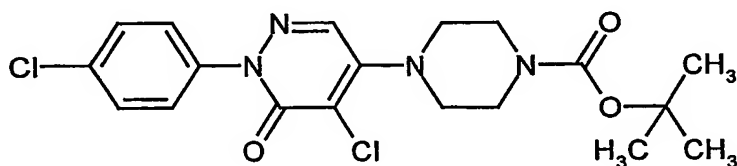
- 1.1 mmol 2-(4-Nitrophenyl)-5-(1H-imidazol-1-yl)-4-aryloxy-3(2H)-pyridazinon in 50 ml Eisessig werden in Gegenwart von 0.05 g Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Nach 4 Stunden wird vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und mit Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen liefert Chromatographie an Silicagel (0.063-0.2mm, Ethylacetat) das gewünschte 2-(4-Aminophenyl)-3(2H)-pyridazinon.
- 5
- 10 Aus den nach den Allgemeinen Herstellungsverfahren erhaltenen Produkten können die entsprechenden Hydrochloride durch Behandeln mit Lösungen von Chlorwasserstoff in inerten Lösemitteln erhalten werden.

15 **Ausgangs- und Zwischenverbindungen:**

Beispiel 1A

tert.-Butyl 4-[5-chlor-1-(4-chlorphenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyridazinyl]-1-piperazin-carboxylat

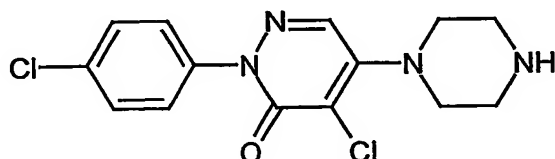
20



- Gemäß allgemeiner Vorschrift 1 aus 20.66 g (75 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on mit 25.14 g (135 mmol) Boc-Piperazin.
- 25 Ausbeute: 25.22 g (79.1% d.Th.)
- MS (Methode A): $m/z = 442 (M+NH_4)^+$, $425 (M+H)^+$
- HPLC: $R_t = 9.51$ min.

Beispiel 2A

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-(1-piperaziny)-3(2H)-pyridazinon

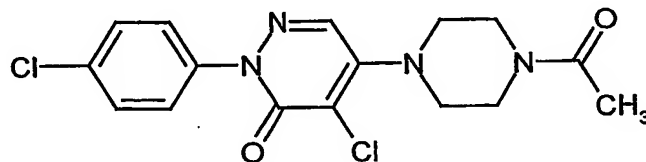


5 55.1 g (200 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on werden mit 41.6 ml
(300 mmol) Triethylamin in 400 ml Dimethylformamid vorgelegt. Man gibt 137.82 g
(1600 mmol) Piperazin zu und rührt über Nacht bei 80°C nach. Die Reaktions-
mischung wird nach Abkühlen im Hochvakuum eingengt. Der Rückstand wird in
10 Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch Chromato-
graphie (Gradient: Dichlormethan/Methanol von 95:5 bis 9:1) an Silicagel und an-
schließender Kristallisation mit Ether isoliert.

Ausbeute: 40.9 g (62.9 % d.Th.)

15 MS (Methode A): $m/z = 325 (M+H)^+$ HPLC: $R_t = 5.38$ min.**Beispiel 3A**

5-(4-Acetyl-1-piperaziny)-4-chlor-2-(4-chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon



20

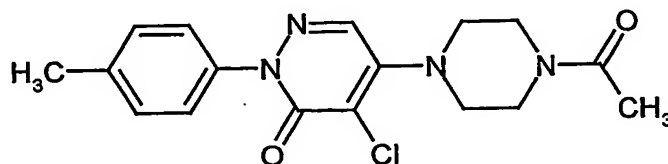
Gemäß allgemeiner Vorschrift 2 aus 9.76 g (30 mmol) der Verbindung aus Beispiel
2A mit 5.7 ml (60 mmol) Acetanhydrid erhältlich.

25 Ausbeute: 10.6 g (96.2 % d.Th.)

MS (Methode B): $m/z = 367 (M+H)^+$ HPLC: $R_t = 7.01$ min.

Beispiel 4A

5-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-4-chlor-2-(4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 1 aus 10.0 g (39.2 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on mit 8.2 g (64 mmol) N-Acetylpiperazin erhältlich.

Ausbeute: 7.86 g (57.8 % d.Th.)

10 MS (Methode F): $m/z = 347$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 6.67$ min.

Beispiel 5A

15 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-[4-(cyclopropylcarbonyl)-1-piperazinyl]-3(2H)-pyridazinon

20

Gemäß allgemeiner Vorschrift 2 aus 9.76 g (30.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A mit 3.3 ml (36 mmol) Cyclopropylcarbonsäurechlorid erhältlich.

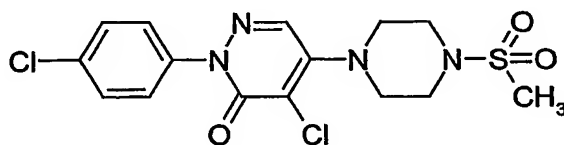
Ausbeute: 11.22 g (95.1 % d.Th.)

MS (Methode F): $m/z = 393$ (M^+)

HPLC: $R_t = 7.72$ min.

Beispiel 6A

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 4 aus 10.0 g (30.75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A mit 3.6 ml (46.1 mmol) Methansulfonsäurechlorid erhältlich.

Ausbeute: 11.1 g (89.5 % d.Th.)

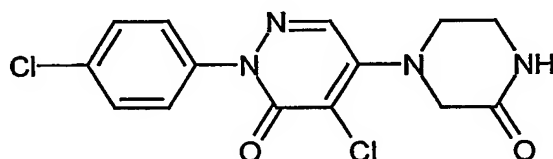
MS (APCI): $m/z = 403 (M+H)^+$

10

HPLC: $R_t = 7.81 \text{ min.}$

Beispiel 7A

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-(3-oxo-1-piperazinyl)-3(2H)-pyridazinon



15

Gemäß allgemeiner Vorschrift 1 aus 4.68 g (17 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on mit 3.06 g (30.6 mmol) erhältlich.

Ausbeute: 3.51 g (60.9 % d.Th.)

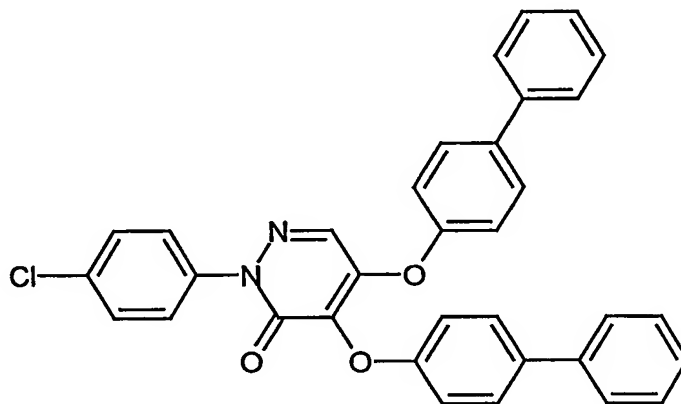
20

MS (EI-POS): $m/z = 338 (M^+)$

HPLC: $R_t = 6.42 \text{ min.}$

Beispiel 8A

4,5-Bis(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon



5

Zu einer Lösung von 44.9 g (400 mmol) Kalium-tert.-butylat in 680 ml absolutem Tetrahydrofuran werden portionsweise 68.09 g (400 mmol) Biphen-4-ol gegeben. Nach 15 min wird die Lösung eingeeengt und gründlich am Hochvakuum getrocknet. Es werden 27.3 g (100 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on, 8.30 g
10 (50 mmol) Kaliumjodid und 300 ml absolutem Dimethylformamid hinzugefügt und die Mischung wird unter kräftigem Rühren für 4 h auf 140°C erhitzt. Nach Erkalten wird im Hochvakuum konzentriert und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert die Suspension über Celite und wäscht das Filtrat zweimal mit 1N Natriumhydroxidlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat ge-
15 trocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenfiltration an Silicagel (Dichlormethan/Cyclohexan 3:1) isoliert.

Ausbeute: 10.20 g (18.8 % d.Th.)

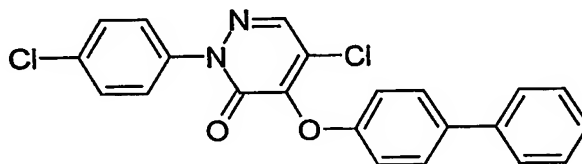
MS (Methode B): $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 11.85$ min.

20

Beispiel 9A

4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-5-chlor-2-(4-chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 12 aus 22.04 g (80.0 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on erhältlich.

Ausbeute: 19.54 g (59.7 % d.Th.)

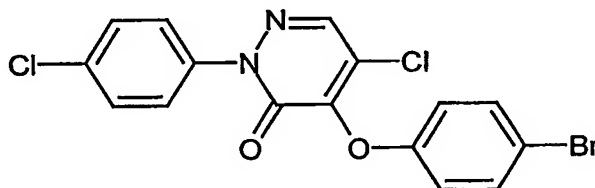
MS (Methode B): $m/z = 409 (M+H)^+$

10

HPLC: $R_t = 10.95 \text{ min.}$

Beispiel 10A

4-(4-Bromphenoxy)-5-chlor-2-(4-chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon



15

Gemäß allgemeiner Vorschrift 12 aus 27.55 g (100.0 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on erhältlich.

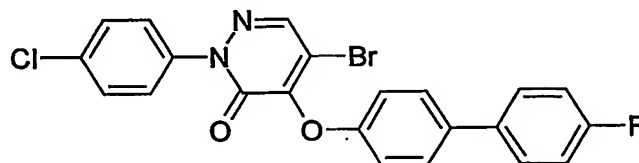
MS (Methode B): $m/z = 428/430 (M+NH_4)^+$

20

HPLC: $R_t = 10.48 \text{ min.}$

Beispiel 11A

5-Brom-2-(4-chlorphenyl)-4-[(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-3(2H)-pyridazinon



5

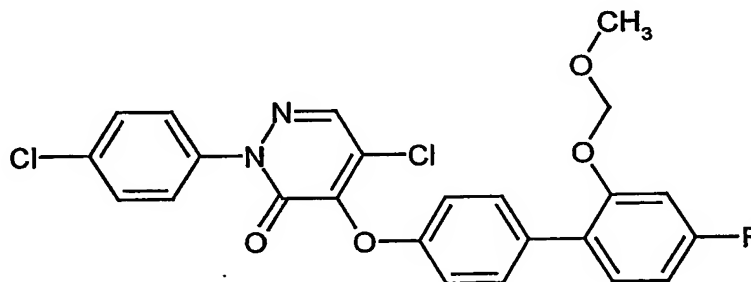
Gemäß allgemeiner Vorschrift 12 aus 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dibrompyridazin-3-on erhältlich.

HPLC: $R_t = 10.96$ min.

10

Beispiel 12A

5-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-4-[[4'-fluor-2'-(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-oxy]-3(2H)-pyridazinon



15

Gemäß allgemeiner Vorschrift 12 aus 1.82 g (6.6 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on erhältlich.

Ausbeute: 1.84 g (57.3 % d.Th.)

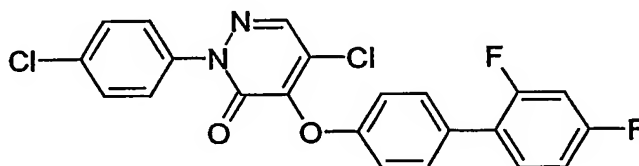
MS (Methode A): $m/z = 487/489$ ($M+H$)⁺

20

HPLC: $R_t = 10.91$ min.

Beispiel 13A

5-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-4-[(2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 12 aus 5.51 g (20.0 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlorpyridazin-3-on erhältlich.

Ausbeute: 5.07 g (56.9 % d.Th.)

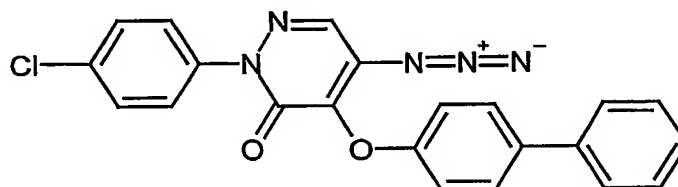
10 MS (Methode A): $m/z = 462$ ($M+NH_4$)⁺

HPLC: $R_t = 10.97$ min.

Beispiel 14A

5-Azido-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon

15



Gemäß allgemeiner Vorschrift 13 aus 2.05 g (5.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A mit 1.63 g (25.0 mmol) Natriumazid erhältlich.

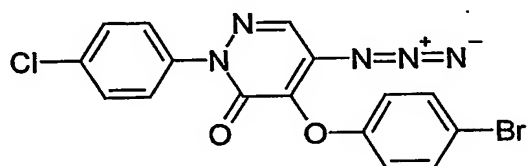
20 Ausbeute: 0.998 g (48.0 % d.Th.)

MS (Methode B): $m/z = 416$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 10.74$ min.

Beispiel 15A

5-azido-4-(4-bromphenoxy)-2-(4-chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 13 aus 7.55 g (18.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A mit 5.96 g (91.6 mmol) Natriumazid erhältlich.

Ausbeute: 3.73 g (48.6 % d.Th.)

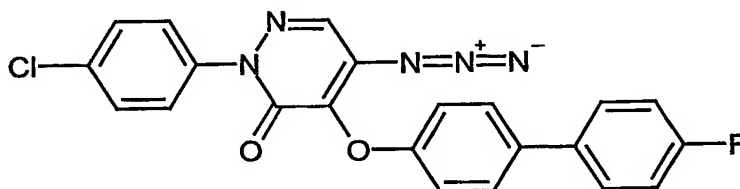
MS (Methode A): $m/z = 435/437 (M+H)^+$

10

HPLC: $R_t = 10.25$ min.

Beispiel 16A

5-Azido-2-(4-chlorphenyl)-4-[(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-3(2H)-pyridazinon



15

Gemäß allgemeiner Vorschrift 13 aus 800 mg (1.70 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A erhältlich.

Ausbeute: 455 mg (55.7 % d.Th.)

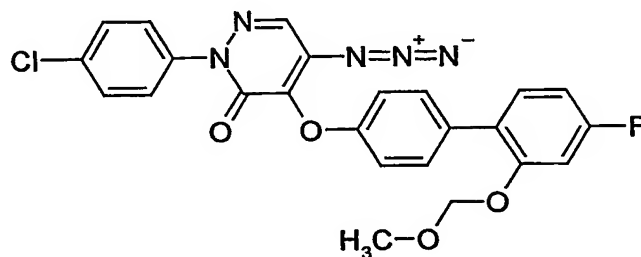
20

MS (Methode A): $m/z = 451 (M+NH_4)^+$, $434 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 10.70$ min.

Beispiel 17A

5-Azido-2-(4-chlorphenyl)-4-{{[4'-fluor-2'-(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-oxy}}-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 13 aus 305 mg (0.626 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A erhältlich.

Ausbeute: 118 mg (38.2 % d.Th.)

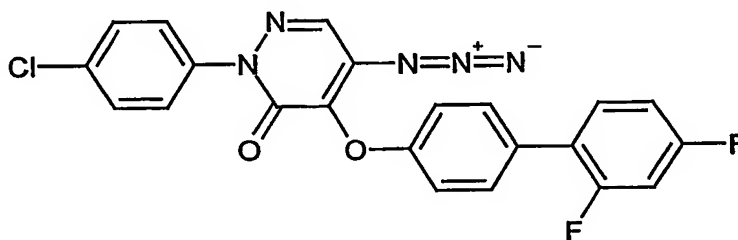
10 MS (Methode D): $m/z = 494$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 10.74$ min.

Beispiel 18A

5-Azido-2-(4-chlorphenyl)-4-[(2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-3(2H)-pyridazinon

15



20

Gemäß allgemeiner Vorschrift 13 aus 890.5 mg (2.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A erhältlich.

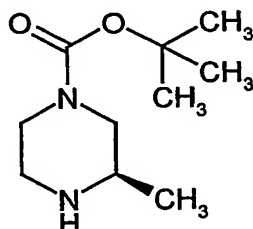
Ausbeute: 379 mg (37.7 % d.Th.)

MS (Methode D): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 10.77$ min.

Beispiel 19A

4-(tert.-Butoxycarbonyl)-R-(-)-2-methyl-piperazin



5

Zu einer Lösung von 3.6 g (35.94 mmol) R-(-)-2-Methylpiperazin in 50 ml Tetrahydrofuran werden 8.49 g (37.74 mmol) Di-tert.-butylpyrocarbonat und katalytische Mengen 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Man engt bis zur Trockene ein, nimmt in Dichlormethan auf, wäscht dreimal mit Wasser und einmal mit Natriumchlorid-Lösung und engt die organische Phase ein.

10

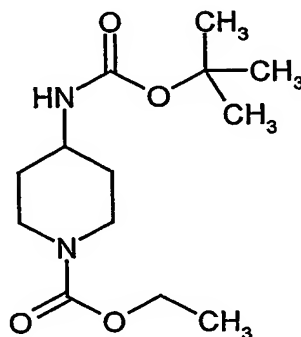
Ausbeute: 4.62 g (64.2 % d.Th.)

MS (Methode A): $m/z = 318 (M_2 + H)^+$

15

DC: $R_f = 0.29$ (Dichormethan/Methanol 9:1)**Beispiel 20A**

4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-1-carbethoxy-piperidin



20

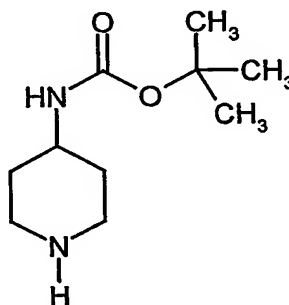
Zu einer Lösung von 10.2 g (58.06 mmol) 4-Amino-1-carbethoxy-piperidin in 250 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 26.13 g (119.72 mmol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester und katalytische Mengen von 4-Dimethylaminopyridin hinzugegeben. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 h nach. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 20.2 g (127.7 % d.Th., Produkt enthält Lösemittel)

MS (Methode A): $m/z = 290$ ($M+NH_4$)⁺, 273 ($M+H$)⁺

Beispiel 21A

4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-piperidin



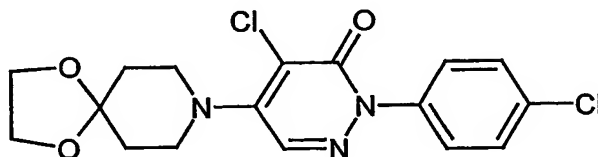
Zu einer Mischung von 32.33 g (0.576 mol) KOH in 175 ml Wasser und 175 ml Ethanol werden 19.91 g (0.073 mol) der Verbindung aus Beispiel 20A gegeben und 4 h zum Rückfluß erhitzt. Danach wird bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt, die Reaktionslösung mit 350 ml konz. Natriumchlorid-Lösung verdünnt und viermal mit insgesamt 1500 ml Ethylacetat extrahiert. Das organische Extrakt wird viermal mit je 100 ml Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumacetat getrocknet, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 11.49 g (89.2 % d.Th.)

MS (Methode A): $m/z = 201$ ($M+H$)⁺

Beispiel 22A

2-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

Zu einer Lösung von 20.0 g (72.59 mmol) 4,5-Dichlor-2-(4-chlorphenyl)-2-(3H)-pyridazinon in 200 ml N-Methyl-2-pyrrolidin werden nacheinander 25.98 g (0.181 mol) Piperidinon-4-ethylenketal 1.023 g (6.82 mmol) Natriumiodid gegeben, 4 h bei 65°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in viel Wasser eingerührt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Der Nutschenrückstand wird in Ether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10

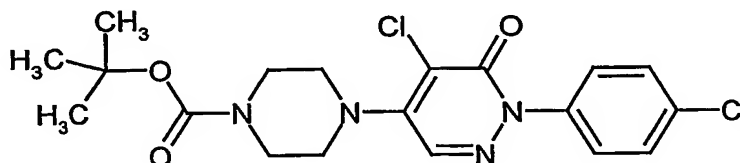
Ausbeute: 25.36 g (91.4 % d.Th.)

MS (Methode B): $m/z = 382 (M+H)^+$ HPLC: $R_t = 8.49$ min.

15

Beispiel 23A

4-[5-Chlor-1-(4-chlor-phenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester



20

Gemäß allgemeiner Vorschrift 1c werden zu einer Suspension von 10.09 g (30.3 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dichlor-2(3H)-pyridazinon in 1000 ml Dioxan, 15.47 g (80.6 mmol) Piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 0.22 g (1.49 mmol) Natriumjodid hinzugefügt und über Nacht bei 100°C gerührt. Dioxan wird abdestilliert und der Rückstand in 200 ml Dichlormethan und 150 ml Wasser gelöst.

25

- 71 -

Die organische Phase wird getrocknet, eingengt und 1 h mit 200 ml Ether verrührt.

Das Kristallisat wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.6 g (62.2 % d.Th.)

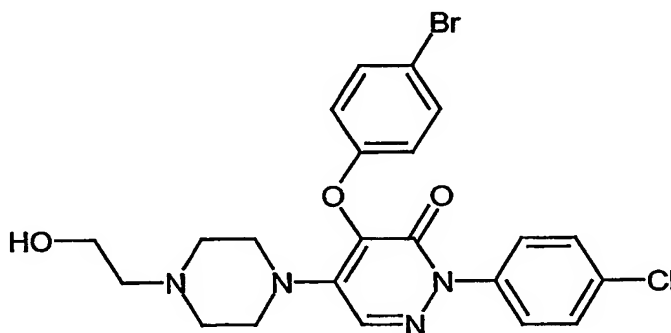
MS (EI): $m/z = 424 (M^+)$

5 HPLC: $R_t = 9.54$ min.

Beispiel 24A

4-(4-Bromphenoxy)-2-(4-chlorphenyl)-5-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-3(2H)-pyridazinon

10



15

Zu einer Mischung von 4.18 (9.05 mmol) 4-(4-Bromphenoxy)-2-(4-chlorphenyl)-5-(1-piperazinyl)-3(2H)-pyridazinon (Beispiel 57A), 0.15 g Kaliumiodid und 3.75 g (27.2 mmol) Kaliumcarbonat in 25 ml 1,4-Dioxan werden 1.35 ml (18.11 mmol) 2-Bromethanol getropft. Man rührt über Nacht unter Rückfluß, bevor mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt wird. Man reinigt durch Flash-Chromatographie an Silicagel (Gradient: Dichlormethan/Methanol von 99:1 bis 97:3).

20

Ausbeute: 3.5 g (76.4 % d.Th.)

MS (Methode A): $m/z = 505/507 (M+H)^+$

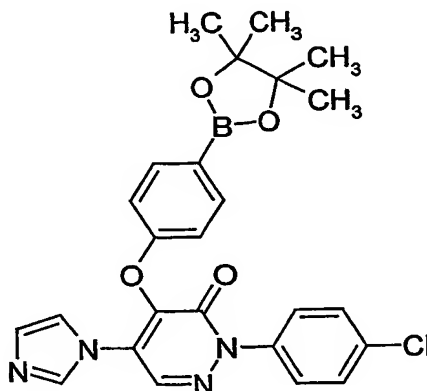
HPLC: $R_t = 6.87$ min.

Gemäß allgemeinem Verfahren 8 werden als Zwischenverbindungen erhalten:

25

Beispiel 25A

2-(4-Chlorphenyl)-5-(1H-imidazol-1-yl)-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-3(2H)-pyridazinon



5

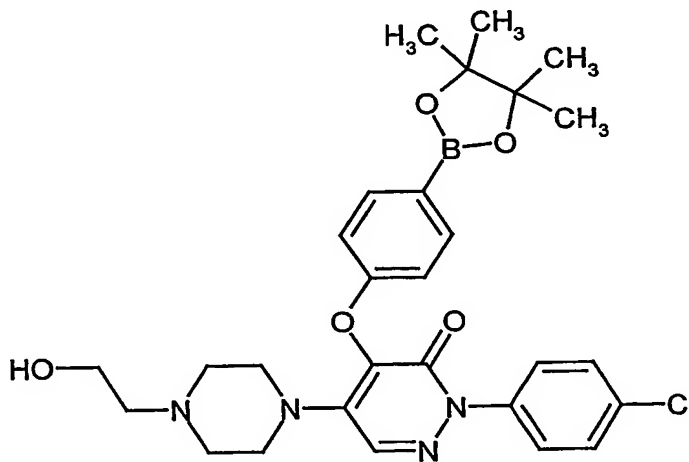
MS (Methode C): $m/z = 490$ (M^+)

HPLC: $R_t = 6.31$ min.

10

Beispiel 26A

2-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-3(2H)-pyridazinon

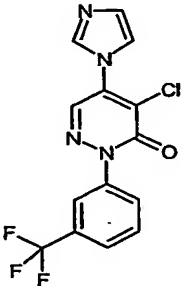
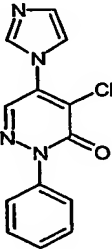
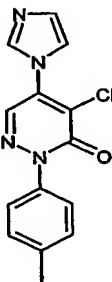
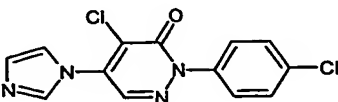


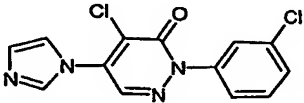
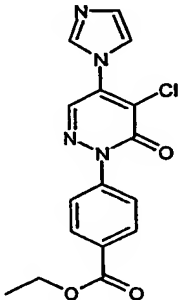
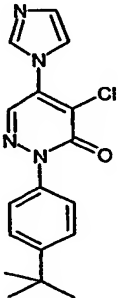
15

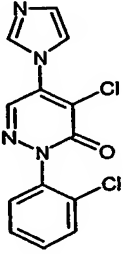
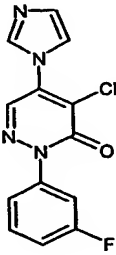
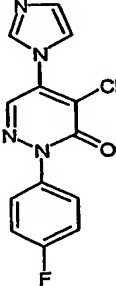
MS (Methode B): $m/z = 553$ ($M+H$)⁺

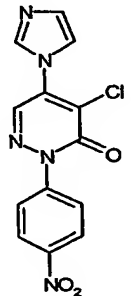
HPLC: $R_t = 7.42$ min.

5 Nach dem allgemeinen Verfahren 15a wurden die in Tabelle 5 aufgeführten
Zwischenverbindungen Beispiel 27A – Beispiel 37A hergestellt:

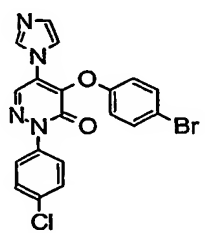
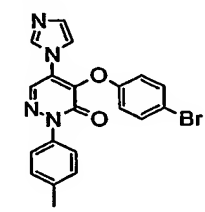
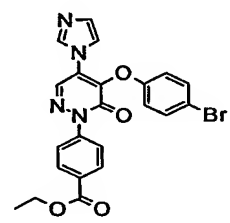
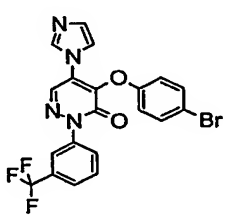
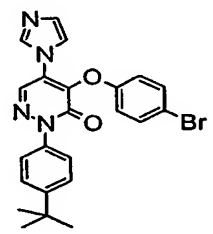
Beispiel-Nr.	Struktur	Physikalische Daten	Edukt
27A		Schmp.: 101°C	4,5-Dichlor-2-(3-trifluormethylphenyl)-(3H)-pyridazinon
28A		Schmp.: 162°C	4,5-Dichlor-2-phenyl-(3H)-pyridazinon
29A		Schmp.: 157°C	4,5-Dichlor-2-(4-methylphenyl)-(3H)-pyridazinon
30A		Schmp.: 175°C	4,5-Dichlor-2-(4-chlorophenyl)-(3H)-pyridazinon

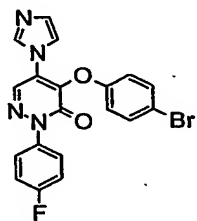
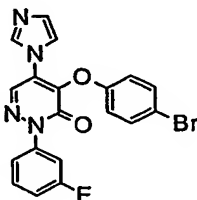
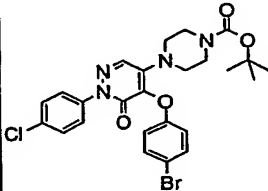
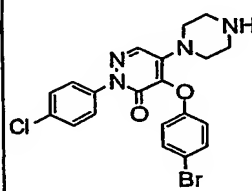
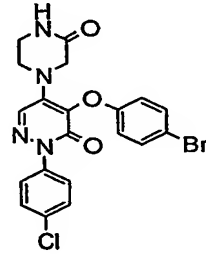
Beispiel-Nr.	Struktur	Physikalische Daten	Edukt
31A		Schmp.: 176°C	4,5-Dichlor-2-(3-chlorphenyl)-(3H)-pyridazinon
32A		Schmp.: 149°C	4,5-Dichlor-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)-(3H)-pyridazinon
33A		Schmp.: 170-3°C	2-[4-(tert-Butyl)phenyl]-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon

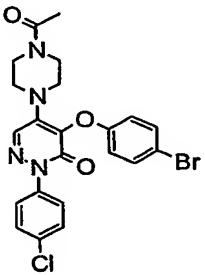
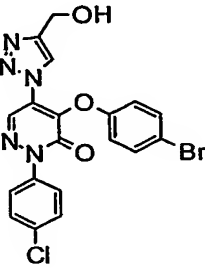
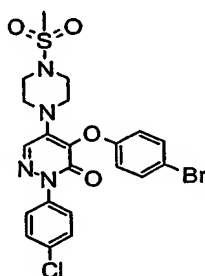
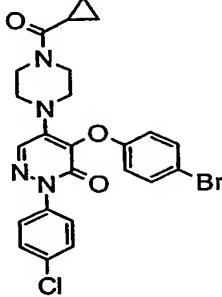
Beispiel-Nr.	Struktur	Physikalische Daten	Edukt
34A		Schmp.: 139-41°C	4,5-Dichlor-2-(2-chlorphenyl)-(3H)-pyridazinon
35A		Schmp.: 122°C	4,5-Dichlor-2-(3-fluorphenyl)-(3H)-pyridazinon
36A		Schmp.: 181°C	4,5-Dichlor-2-(4-fluorphenyl)-(3H)-pyridazinon

Beispiel-Nr.	Struktur	Physikalische Daten	Edukt
37A			4,5-Dichlor-2-(4-nitrophenyl) (3H)-pyridazinon

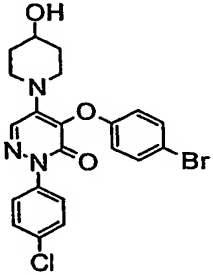
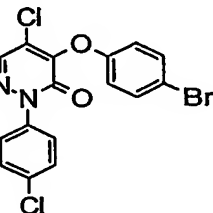
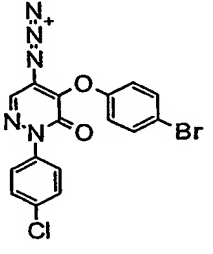
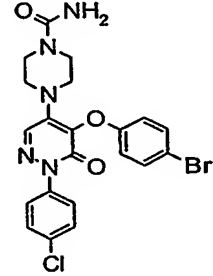
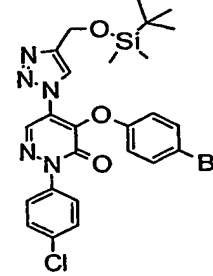
Gemäß allgemeinem Verfahren 6a wurden die in Tabelle 6 aufgeführten Zwischenverbindungen Beispiel 38A – Beispiel 63A erhalten:

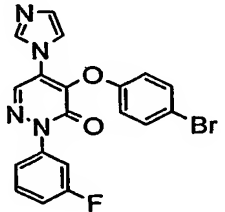
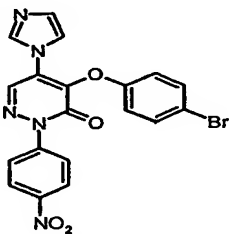
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Physikalische Daten (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allge- meines Verfahren	Ausgangs- materialien
38A		182°C	16a	Beispiel-Nr. 30A; 4-Bromphenol
39A		MS (A): 423 (M+H) (100)	16a	Beispiel-Nr. 29A; 4-Bromphenol
40A		155-7°C	16a	Beispiel-Nr. 32A; 4-Bromphenol
41A		168-70°C	16a	Beispiel-Nr. 27A; 4-Bromphenol
42A		225°C	16a	Beispiel-Nr. 33A; 4-Bromphenol

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Physikalische Daten (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allge- meines Verfahren	Ausgangs- materialien
43A		185-190°C	16a	Beispiel-Nr. 36A; 4-Bromphenol
44A		180-185°C	16a	Beispiel-Nr. 35A; 4-Bromphenol
45A		MS (A): 561/563 (M+H) (100); HPLC: 10.64 (94)	6-a	Beispiel-Nr. 23A; 4-Bromphenol
46A		MS (B): 462/463 (M+H) (100); HPLC: 6.72 (98)	7	Beispiel-Nr. 45A
47A		MS (B): 475/477 (M+H) (100); HPLC: 7.98 (100)	6-a	Beispiel-Nr. 7A; 4-Bromphenol

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Physikalische Daten (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allge- meines Verfahren	Ausgangs- materialien
48A		MS (B): 503/505 (M+H); HPLC: 8.48 (91)	6-b	Beispiel-Nr. 3A; 4-Bromphenol
49A		MS (B): 474/476 (M+H) (100); HPLC: 8.78 (100)	14	Beispiel-Nr. 15A; Propargylalkohol
50A		MS (B): 539/541 (M+H) (100); HPLC: 9.16 (98)	6-b	Beispiel-Nr. 6A; 4-Bromphenol
51A		MS (D): 529/531 (M+H) (100); HPLC: 9.12 (93)	6-b	Beispiel-Nr. 5A; 4-Bromphenol

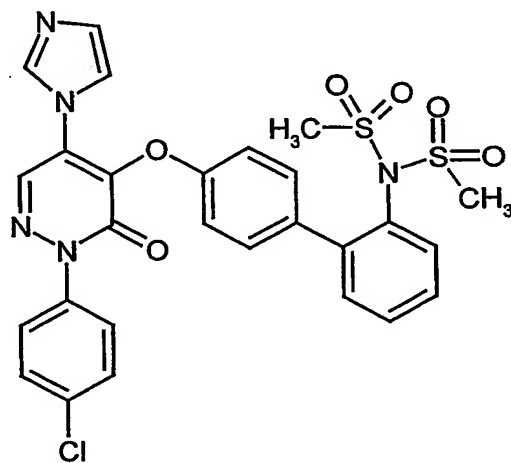
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Physikalische Daten (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allge- meines Verfahren	Ausgangs- materialien
52A		MS (A): 483/485 (M+H) (100); HPLC: 8.16 (94)	6-b	Beispiel-Nr. 4A; 4-Bromphenol
53A		MS (A): 423 (M+H) (100)	16a	Beispiel-Nr. 29A; 3-Bromphenol
54A		83-86°C	16a	Beispiel-Nr. 30A; 3-Bromphenol
55A		MS (A): 566 (M+NH ₄) (100); HPLC: 8.98 (100)	12	2-(4-Chlorphenyl)- 4,5-dichlor- pyridazinon; 4-Bromphenol
56A		MS (D): 382 (M+H) (87); HPLC: 9.16 (92)	16a	Beispiel-Nr. 22A; 4-Bromphenol

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Physikalische Daten (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allge- meines Verfahren	Ausgangs- materialien
57A		MS (A): 478 (M+H) (100); HPLC: 8.65 (93)	1; 16a	2-(4-Chlorphenyl)- 4,5-dichlor- pyridazinon; 4-Hydroxy- piperidin; 4-Bromphenol
58A		MS (A): 428 (M+NH ₄) (100); HPLC: 10.48 (99)	12	2-(4-Chlorphenyl)- 4,5-dichlor- pyridazinon; 4-Bromphenol
59A		MS (A): 435 (M+NH ₄) (100); HPLC: 10.25 (95)	13	Beispiel-Nr. 10A
60A		MS (C): 506 (M+H) (100); HPLC: 7.93 (92)	5	Beispiel-Nr. 46A
61A		MS (C): 590 (M+H) (100); HPLC: 12.25 (95)	14	Beispiel-Nr. 59A; 1-(tert.-Butyl- dimethylsilyloxy)- prop-2-in

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Physikalische Daten (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allge- meines Verfahren	Ausgangs- materialien
62A		roh weiter umgesetzt	16a	Beispiel-Nr. 35A; 4-Bromphenol
63A		roh weiter umgesetzt	16a	Beispiel-Nr. 37A; 4-Bromphenol

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

5 N-(4'-{[2-(4-Chlorphenyl)-5-(1H-imidazol-1-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl]-oxy}-1,1'-biphenyl-2-yl)-N-(methylsulfonyl)methansulfonamid



10 Zu einer Mischung von 16.5 mg (0.036 mmol) 4-[(2'-Amino-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-2-(4-chlorphenyl)-5-(1H-imidazol-1-yl)-3(2H)-pyridazinon (Beispiel 156), 0.02 ml Triethylamin und einer katalytischen Menge 4-DMAP in 0.2 ml absolutem Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.06 ml (0.072 mmol) Methansulfonsäurechlorid getropft. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zusatz von wenig Wasser abgebrochen und die Reaktionsmischung direkt an Silicagel säulenfiltriert (Laufmittel:

15 Gradient Dichlormethan / Methanol von 99:1 bis 98:2).

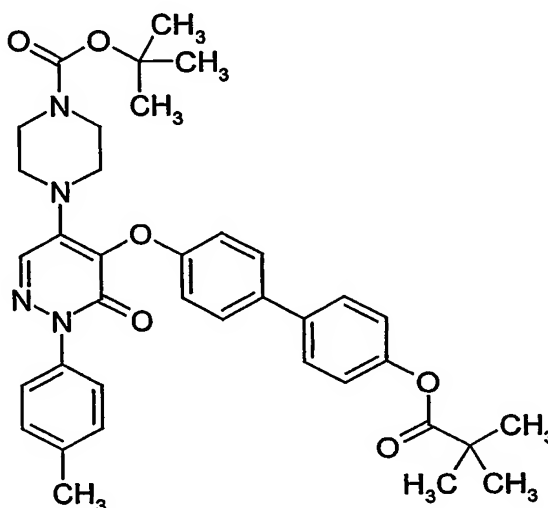
Ausbeute: 15.3 mg (69.1 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 612 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 8.17$ min.

Beispiel 2

tert.-Butyl 4-[5-({4'-[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl}oxy)-1-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyridazinyl]-1-piperazincarboxylat



5

Zu einer Suspension aus 728 mg (1.18 mmol) tert.-Butyl 4-[5-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-1-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyridazinyl]-1-piperazin-carboxylat (Beispiel 46) und einer katalytischen Menge 4-DMAP in einer Mischung aus Dichlormethan (4.0 ml) und Pyridin (0.4 ml) werden bei Raumtemperatur 0.66 ml Pivaloylchlorid getropft. Die heterogene Reaktionsmischung wird über Nacht bei ca. 40°C gerührt. Die leicht trübe Suspension wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 0.2 N Salzsäurelösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel gereinigt.

15

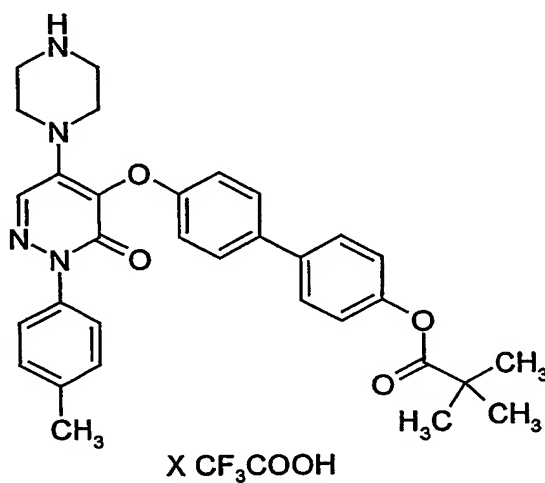
Ausbeute: 568 mg (75.3 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 639 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 10.21 \text{ min.}$

Beispiel 3

4'-{[2-(4-Methylphenyl)-3-oxo-5-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-4-pyridazinyl]oxy}-
1,1'-biphenyl-4-yl-pivalat-Trifluoressigsäuresalz



5

10

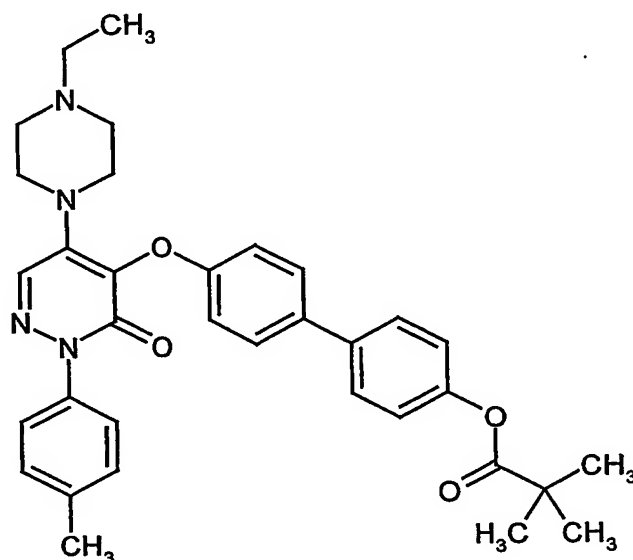
Zu einer Lösung von 568 mg (0.889 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in 4.5 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.2 ml Wasser und 2.2 ml Trifluoressigsäure getropft. Nach 45 min. wird die Reaktionsmischung eingeeengt und gründlich am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 702 mg (96.5 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 539$ (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 4

4'-{[5-(4-Ethyl-1-piperaziny)-2-(4-methylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl]-oxy}-1,1'-biphenyl-4-yl-pivalat



5

360 mg (0.44 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 werden in 2.0 ml Aceton vorgelegt und nacheinander werden 0.046 ml (0.57 mmol) Ethyliodid und 0.18 ml (1.32 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt wird. Das Rohprodukt wird durch Säulenfiltration an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

10

Ausbeute: 211 mg (84.4 % d.Th.)

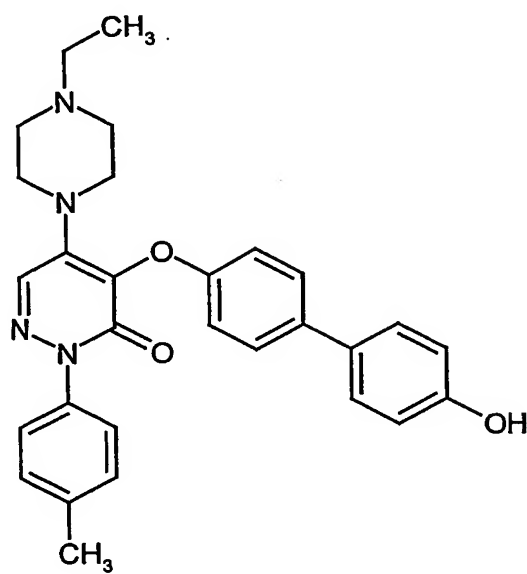
15

MS (ESI): $m/z = 567 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 7.00$ min.

Beispiel 5

5-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-2-(4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinon



5

210 mg (0.37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 werden in 4.5 ml trockenem Methanol vorgelegt. Nach Zugabe von 0.9 ml Triethylamin wird 24 h auf Rückfluß erhitzt. Die Suspension wird konzentriert und der erhaltene, farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

10

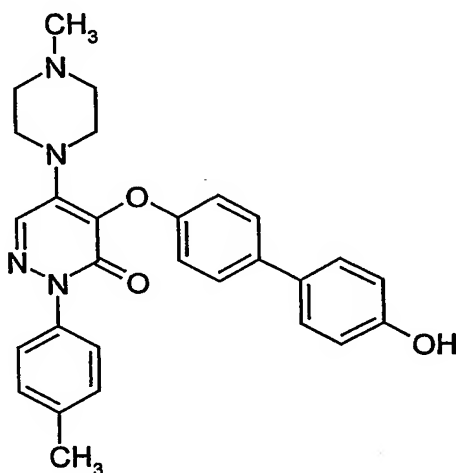
Ausbeute: 134 mg (74.9% d.Th.)

MS (DCI/NH₃): m/z = 483 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 6.59 min.

Beispiel 6

4-[(4'-Hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-2-(4-methylphenyl)-5-(4-methyl-1-piperazinyl)-3(2H)-pyridazinon



5

360 mg (0.44 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 werden in 2.0 ml Aceton vorgelegt und nacheinander werden ein Überschuß Methyljodid und 0.18 ml Triethylamin zugegeben. Nach Abklingen der Reaktion wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt. Man löst das Produkt (23 mg) in absolutem Methanol, gibt 0.3 ml Triethylamin hinzu und rührt 36 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird eingeeengt und das erhaltene Produkt gründlich im Hochvakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 19 mg (9.1 % d.Th.)

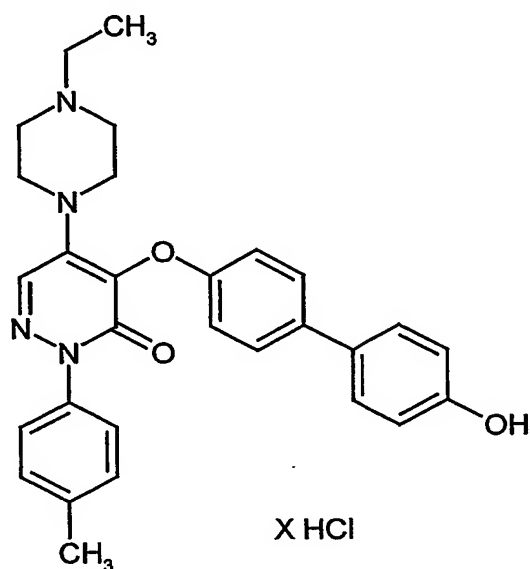
MS (DCI/NH₃): m/z = 486 (M+NH₄)⁺, 469 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 6.51 min.

20

Beispiel 7

5-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-2-(4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinon-Hydrochlorid



5

Zu einer Mischung von 48.3 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 in 4.0 ml 1,4-Dioxan wird Salzsäure (0.1 ml einer 1 molaren Lösung in 1,4-Dioxan) gegeben. Nach 30 min. wird die weiße Suspension konzentriert und im Hochvakuum gründlich getrocknet.

10

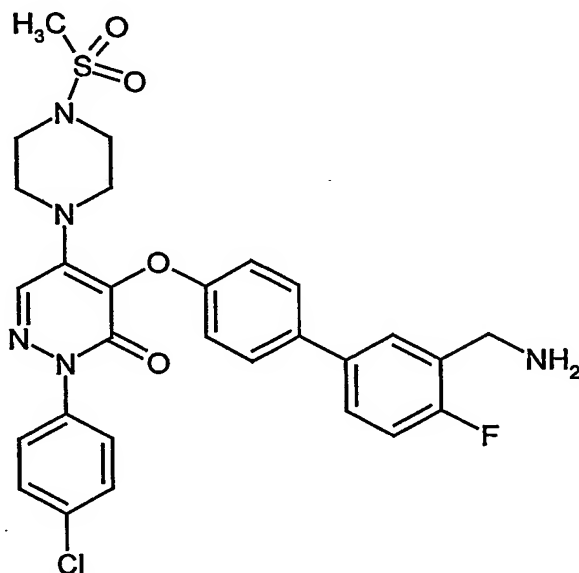
Ausbeute: 51 mg (98.3 % d.Th.)

MS (DCI/NH₃): m/z = 500 (M+NH₄)⁺, 483 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 6.44 min.

Beispiel 8

4-{[3'-(Aminomethyl)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy}-2-(4-chlorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 9-c wird die Verbindung aus Beispiel 50A mit 2-Fluor-5-brom-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-benzylamin umgesetzt. Das Kupplungsprodukt wird gemäß allgemeiner Vorschrift 4 zum entsprechenden Sulfonamid derivatisiert. Nach Abspalten der Boc-Schutzgruppe (allgemeine Vorschrift 7) wird das Zielprodukt erhalten.

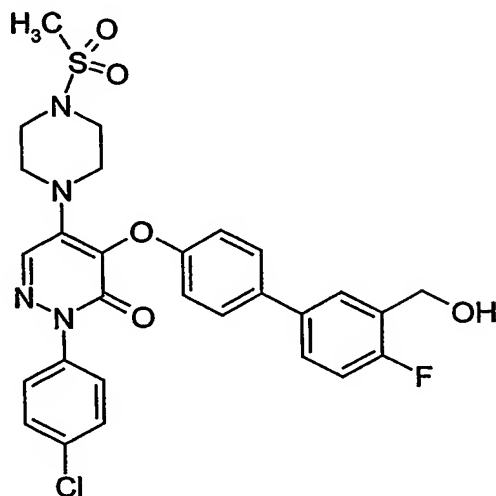
10

MS (ESIpos): $m/z = 584 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 6.88$ min.

Beispiel 9

2-(4-Chlorphenyl)-4-{{[4'-fluor-3'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy}-5-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 9-c wird die Verbindung aus Beispiel 50A mit 2-Fluor-5-brom-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-benzylalkohol umgesetzt. Das Kupplungsprodukt wird gemäß allgemeiner Vorschrift 4 zum entsprechenden Sulfonamid derivatisiert. Das erhaltene Zwischenprodukt wird in Acetonitril bei 0°C mit HF-Lösung (5 % einer 48 %-igen Lösung) behandelt und 2 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird im Hochvakuum gründlich getrocknet.

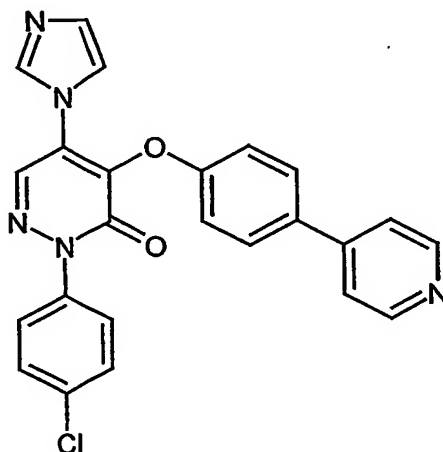
15

LC-MS (ESIpos): $m/z = 585/587$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 8.63$ min.

Beispiel 10

2-(4-Chlorphenyl)-5-(1H-imidazol-1-yl)-4-[4-(4-pyridinyl)phenoxy]-3(2H)-pyridazinon



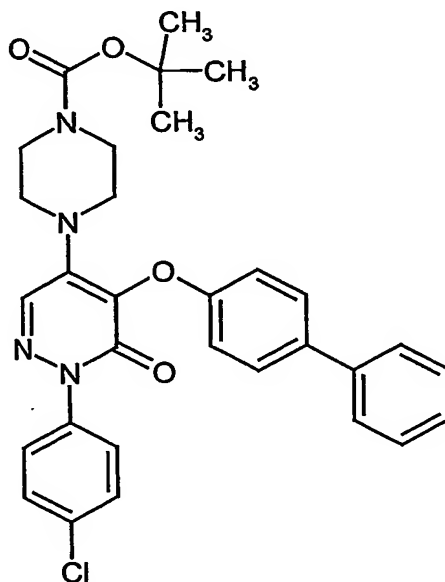
5

10

1.5 mmol 4-(4-Bromphenyl)oxy-2-(4-chlorphenyl)-5-(1H-imidazol-1-yl)-3(2H)-pyridazinon, 2.1 mmol 4-Trimethylstannylpyridin, 0.1 mmol Bis(triphenylphosphin)-palladiumdichlorid und 1.3 mmol Ethyldiisopropylamin in 5 ml Dimethylformamid werden 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Elution mit Essigsäure-ethylester/Methanol-Gemischen) gereinigt. Man erhält 0.3 g (45 % d.Th.) vom Schmp. 188°C.

Beispiel 11

tert-Butyl 4-[5-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-1-(4-chlorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyridazinyl]-1-piperazincarboxylat



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 6-d aus 9.60 g (22.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A und 14.1 g (67.68 mmol) 4-Phenylphenolat-Kalium erhältlich.

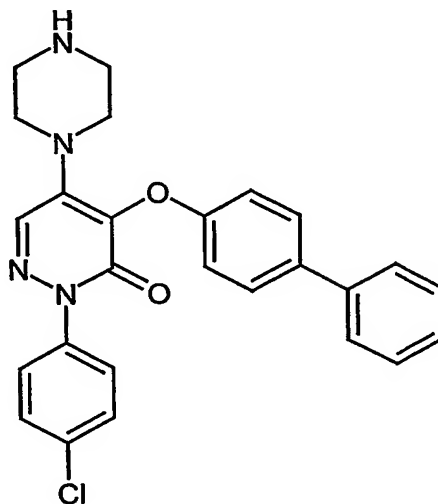
Ausbeute: 7.37 g (37.6 % d.Th.)

10 MS (DCI/NH₃): m/z = 559 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 11.11 min.

Beispiel 12

4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlorphenyl)-5-(1-piperazinyl)-3(2H)-pyridazinon



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 7 aus 4.23 g (7.56 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 erhältlich.

Ausbeute: 3.44 g (99.2 % d.Th.)

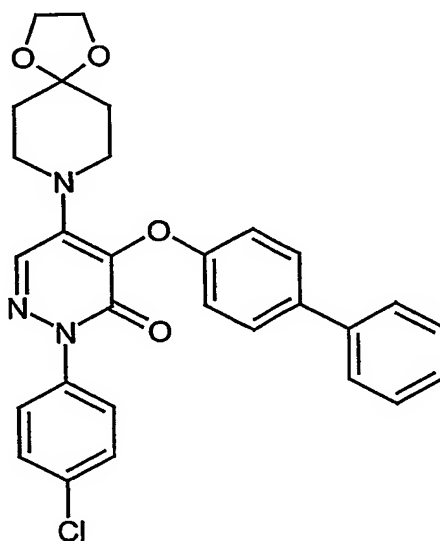
MS (DCI/NH₃): m/z = 459 (M+H)⁺

10

HPLC: R_t = 7.19 min.

Beispiel 13

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlor-phenyl)-5-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

Erhältlich gemäß Methode 6-d aus 6.0 g (15.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A.

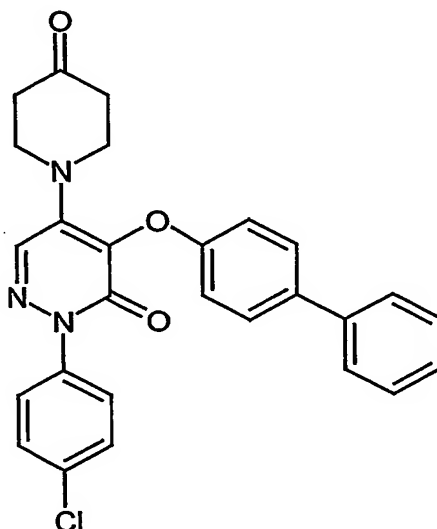
Ausbeute: 1.42 g (17.5 % d.Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 516$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 10.45$ min.

Beispiel 14

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlor-phenyl)-5-(4-oxo-piperidin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

1.4 g (2.71 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 werden 2 h in 170 ml Aceton und 85 ml 6 N Salzsäure unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen destilliert man das Lösemittel ab, versetzt mit Essigsäureethylester und wäscht mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt.

10 Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

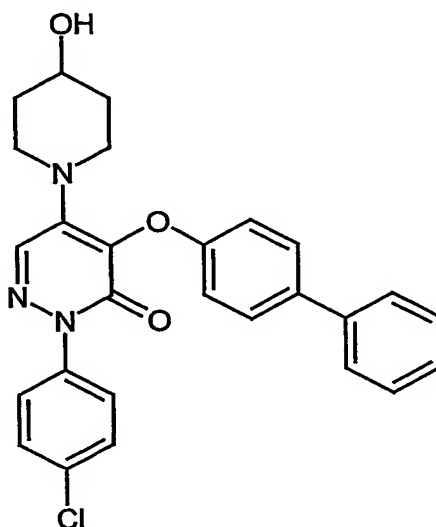
Ausbeute: 705 mg (55.1 % d.Th.)

MS (EI): $m/z = 472$ ($M+H$)⁺

HPLC: $R_t = 9.69$ min.

Beispiel 15

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlor-phenyl)-5-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

0.2 g (0.424 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 werden in 7 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 50 mg (1.3 mmol) Natriumborhydrid bei Raumtemperatur versetzt. Nach 2 h Rühren wird mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mit 25 ml Methanol in der Siedehitze verrührt, danach abgekühlt und abgesaugt.

10

Ausbeute: 78 mg (39 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 474 (M+H)^+$

15

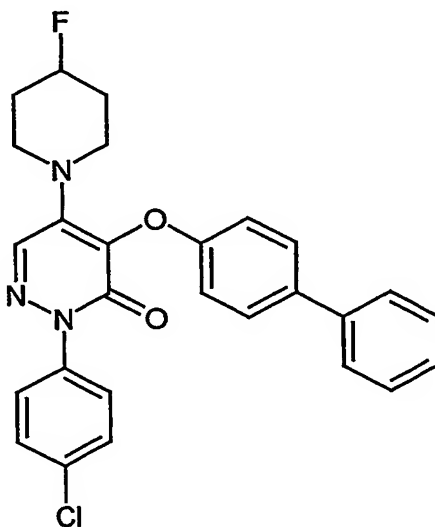
HPLC: $R_t = 9.27$ min.

Durch Einengen der Mutterlauge und Verrühren mit Dichlormethan erhält man eine 2. Fraktion:

Ausbeute: 56 mg (27.9 % d.Th.)

Beispiel 16

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlor-phenyl)-5-(4-fluor-piperidin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

Zu einer Lösung von 15 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15 in 3 ml Dichlormethan werden 0.122 g (0.757 mmol) Diethylamino-schwefeltrifluorid bei Eiskühlung und unter Argon zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktionslösung auf Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und durch Chromatographie an Silicagel (Laufmittel-Gradient von Toluol bis Toluol/Acetonitril 18:1) gereinigt.

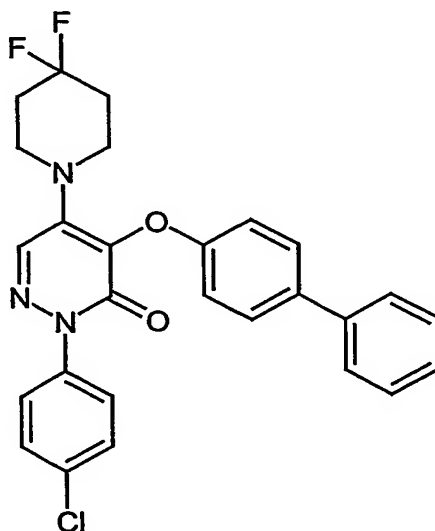
Ausbeute: 5.6 mg (37.2 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 476$ ($M+H$)⁺

15 DC: $R_f = 0.37$ (Toluol / Acetonitril 9:1)

Beispiel 17

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlor-phenyl)-5-(4,4-difluor-piperidin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



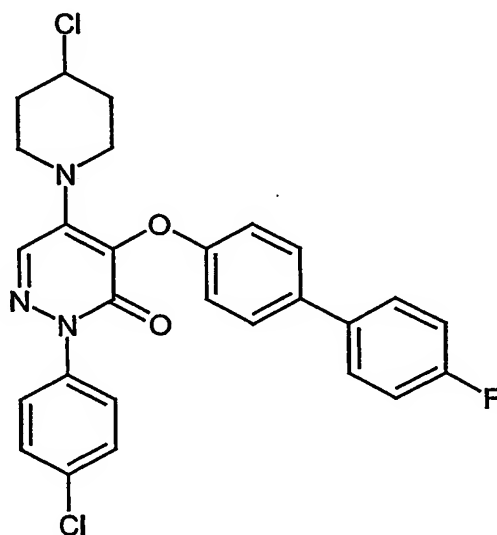
5

Zu einer Lösung von 60 mg (0.127 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 in 5 ml Dichlormethan werden bei 0°C und unter Argon 170 mg (1.06 mmol) Diethylaminschwefeltrifluorid zugetropft und 30 min bei 0°C nachgerührt. Anschließend läßt man ohne Kältebad 1.5 h weiterrühren, verdünnt mit Dichlormethan und fügt Ammoniumchlorid-Lösung hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird nach Chromatographie an Silicagel (Laufmittel: 180 ml Toluol / 5 ml Acetonitril bis 180 ml Toluol / 15 ml Acetonitril) erhalten.

Ausbeute: 31 mg (49.4 % d.Th.)
MS (DCI/NH₃): m/z = 494 (M+H)⁺
DC: R_f = 0.49 (Toluol / Acetonitril 8:2)

Beispiel 18

2-(4-Chlor-phenyl)-4-(4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-5-(4-chlor-piperidin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

Eine Suspension von 150 mg (0.305 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-(4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-5-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on (erhältlich analog zu Beispiel 15) wird 60 min. mit 4 ml Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach Abkühlen im Hochvakuum eingengt, der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester und 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Schicht abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Silicagel mit Toluol / Essigsäureethylester von 9:1 bis 8:2 als Laufmittel.

15

Ausbeute: 30.9 mg (18.2 % d.Th.)

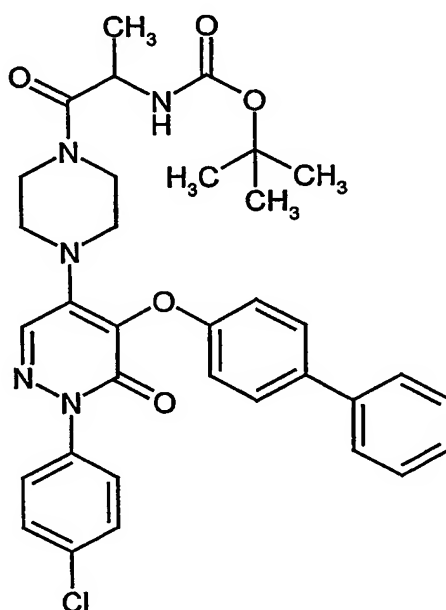
MS (ESI): $m/z = 512 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 11.02$ min.

20

Beispiel 19

(2-{4-[5-(Biphenyl-4-yloxy)-1-(4-chlor-phenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-carbonsäure-tert.butylester



5

Zu einer Lösung von 92 mg (0.487 mmol) Boc-L-Alanin, 93.4 mg (0.487 mmol) EDC, 65.8 mg (0.487 mmol) HOBt und 0.1 ml (0.717 mmol) Triethylamin in 2 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Dichlormethan gibt man unter Rühren und Argon bei 0°C
 10 160 mg (0.348 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12, gelöst in 1 ml Dichlormethan, tropfenweise hinzu. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

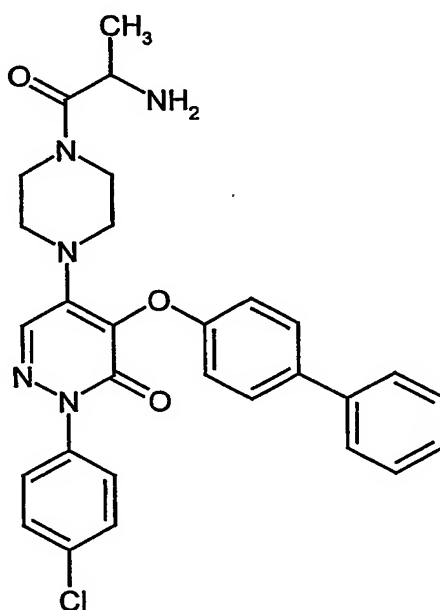
15 Ausbeute: 195.5 mg (89.0 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 630 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 10.15 \text{ min.}$

Beispiel 20

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(chlorphenyl)-5-(4-L-alanyl-piperazin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

Erhältlich aus 180 mg (0.286 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 gemäß allgemeiner Methode 7.

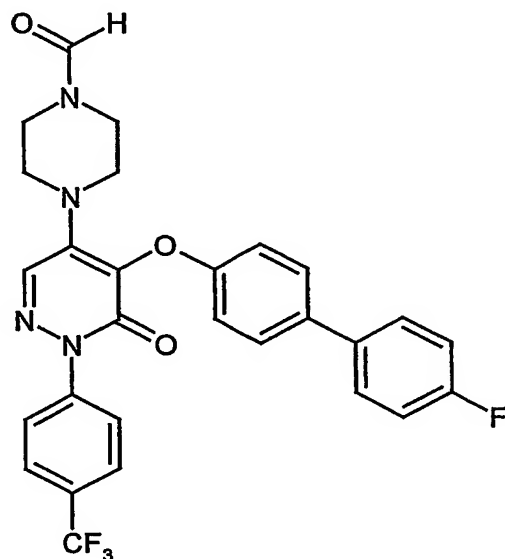
Ausbeute: 80 mg (52.9 % d.Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 530 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 7.33$ min.

Beispiel 21

4-[5-(4'-Fluor-biphenyl-4-yloxy)-6-oxo-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,6-dihydro-pyridazin-4-yl]-piperazin-1-carbaldehyd



5

Zu einer Lösung von 288.5 mg (6.27 mmol) Ameisensäure in 4 ml Dichlormethan gibt man zunächst 613.1 mg (3.13 mmol) EDC hinzu und rührt 20 min bei 0°C nach. Diese Reaktionslösung wird anschließend mit 80 mg (0.157 mmol) 4-(4'-Fluorbi-
10 phenyl-4-oxy)-2-(4-trifluormethylphenyl)-5-(piperazin-1-yl)-3(2H)-pyridazinon (erhältlich in Analogie zu Beispiel 12) und 0.1 ml (0.717 mmol) Triethylamin bei 0°C versetzt und bei 0°C über Nacht nachgerührt. Durch wässrige Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure und anschließend gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung erhält man ein Rohprodukt, das an Silicagel mit Dichlormethan / Methanol 10:1 als
15 Laufmittel chromatographiert wird.

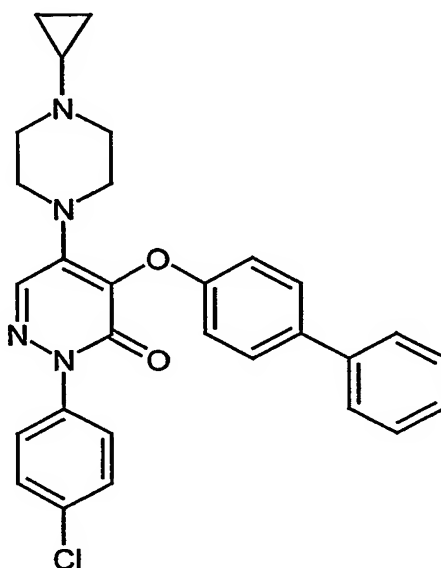
Ausbeute: 24.6 mg (7.3 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 539$ (M+H)⁺

HPLC: $R_t = 9.40$ min.

Beispiel 22

4-(Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlor-phenyl)-5(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2H-pyridazin-3-on



5

Zu einer Lösung von 150 mg (0.327 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40 in 5 ml DMF und 0.34 ml (2.45 mmol) Triethylamin tropft man 1.77 ml (22.1 mmol) Cyclopropylbromid zu und rührt anschließend bei 120°C über Nacht. Die Reaktionsmischung wird auf 150 ml Wasser gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Silicagel (Laufmittel: Gradient Toluol / Acetonitril von 40:1 bis 4:1) gereinigt.

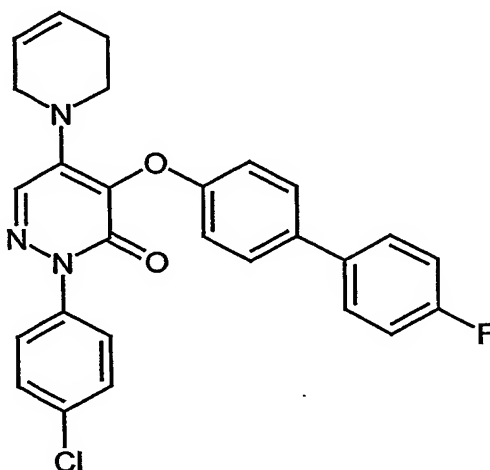
Ausbeute: 41 mg (21.1 % d.Th.)

MS (DCI/NH₃): m/z = 499 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 7.71 min.

Beispiel 23

2-(4-Chlor-phenyl)-5-(3,5-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-4-(4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-
2H-pyridazin-3-on



5

Gemäß allgemeiner Vorschrift 6-c aus 90 mg (1.1 mmol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin und 300 mg (0.702 mmol) 5-Chlor-4-(4-fluorphenylphenyloxy)-2-(4-chlorphenyl)-2(3H)-pyridazinon erhältlich.

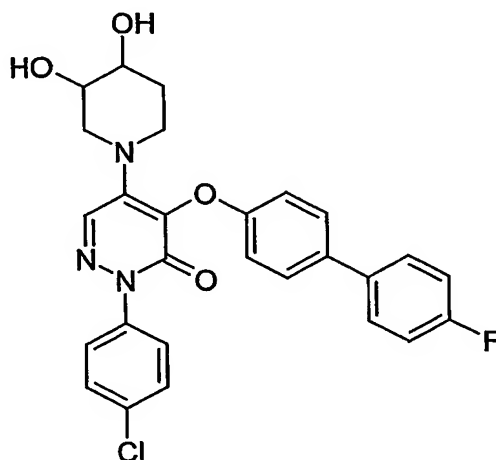
10 Ausbeute: 196 mg (58.8 % d.Th.)

MS (DCI/NH₃): m/z = 474 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 10.87 min.

Beispiel 24

2-(4-Chlorphenyl)-5-(3,4-dihydroxy-1-piperidiny)-4-[(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-3(2H)-pyridazinon



5

Zu einer Lösung von 100 mg (0.211 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 in 8 ml THF werden 90 mg (0.753 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid und 0.64 ml (0.949 mmol) Osmiumtetroxid als 2.5 Gew.-%-ige Lösung in tert.-Butanol zugegeben und im Dunkeln bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 80 mg Natriumsulfit in 0.5 ml Wasser versetzt, mit 80 ml Dichlormethan und 20 ml Natriumchlorid-Lösung verdünnt und 1 h gerührt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel mittels Toluol / Acetonitril 9:1 als Laufmittel gereinigt. Anschließend wird der Rückstand in Ether verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 23 mg (21.5 % d.Th.)

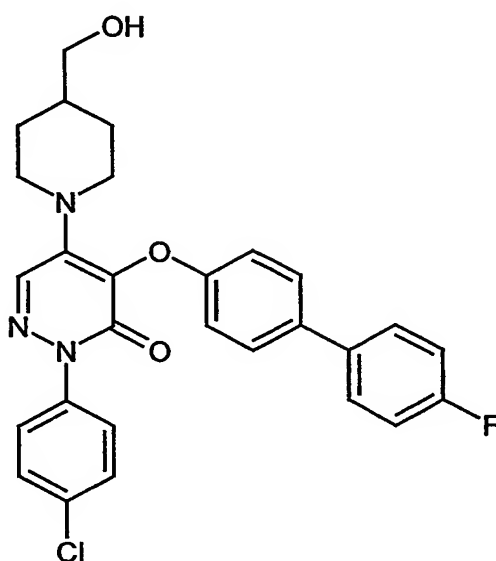
MS (ESI): $m/z = 508 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 8.71$ min.

20

Beispiel 25

2-(4-Chlorphenyl)-4-[(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]-5-[4-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]-3(2H)-pyridazinon



5

20.0 g (46.8 mmol) 5-Chlor-4-(4-fluorphenylphenyl-oxy)-2-(4-chlorphenyl)-2(3H)-pyridazinon, 6.47 g (56.17 mmol) 4-Hydroxymethylpiperidin, 7.77 g (46.81 mol) Kaliumjodid und 16.31 ml (93.62 mmol) Ethyldiisopropylamin werden in 200 ml DMF unter Argon bei 120°C über Nacht gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt, der resultierende Rückstand mit Ether verrührt und abgesaugt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel im Gradientenverfahren mit Toluol und Toluol / Acetonitril (von 20:1 über 10:1 bis 5:1) als Laufmittel gereinigt.

15

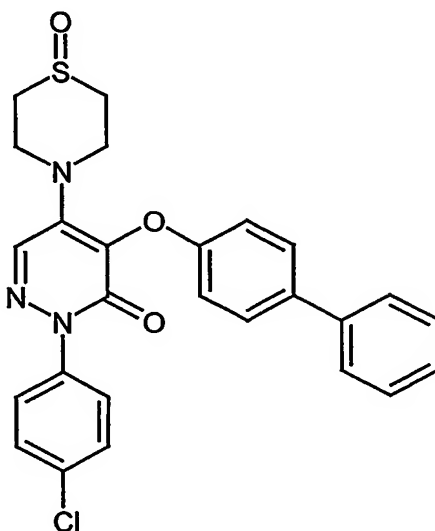
Ausbeute: 13.2 g (55.7 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 506 (M+H)^+$

HPLC: $R_t = 9.50$ min.

Beispiel 26

4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlorphenyl)-5-(1-oxido-4-thiomorpholinyl)-3(2H)-pyridazinon



5

Zu einer Lösung von 150 mg (0.308 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-phenylphenyl-
oxy)-5-(thiomorpholinyl-1-)-2(3H)-pyridazinon in 15 ml Dichlormethan werden
10 portionsweise 110 mg (0.308 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (57-86%-ig) inner-
halb von 5 min. zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend
wird die Reaktionslösung auf ca. 100 ml trockenes Silicagel aufgetragen und mit
Essigsäureethylester und Essigsäureethylester-Aceton-Gemischen im Verhältnis 4:1,
1:1 und 1:4 als Laufmittel chromatographiert.

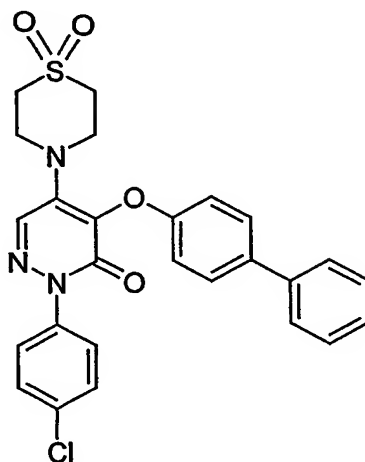
Ausbeute: 56 mg (36.6 % d.Th.)

15 MS (DCI/NH₃): m/z = 492 (M+H)⁺

HPLC: R_t = 8.68 min.

Beispiel 27

4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-(4-chlorphenyl)-5-(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)-3(2H)-pyridazinon



5

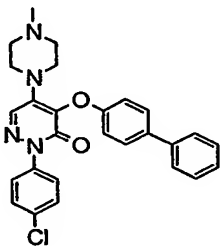
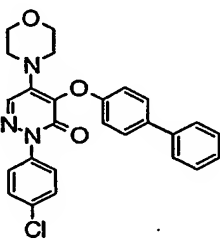
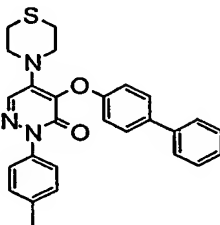
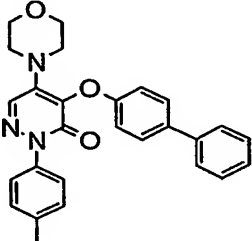
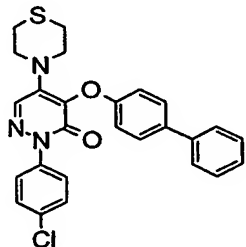
Diese Verbindung wurde als weiteres Produkt bei der Herstellung des Beispiels 26 erhalten und durch Verreiben mit Diisopropylether kristallisiert.

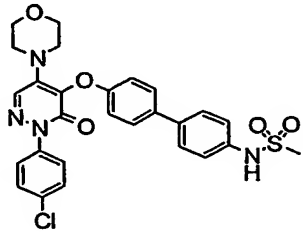
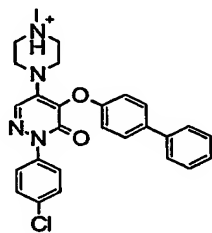
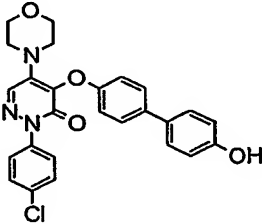
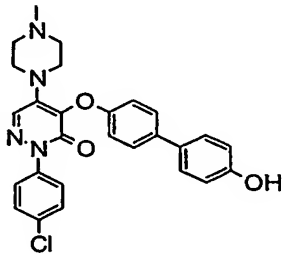
Ausbeute: 95 mg (52.7 % d.Th.)

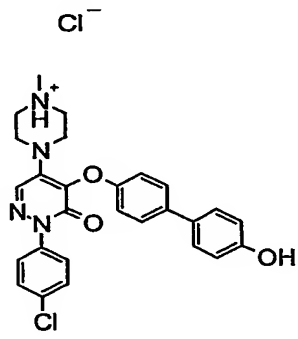
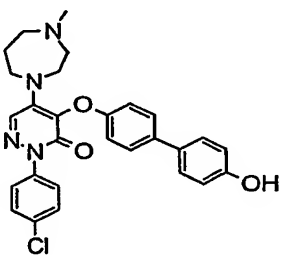
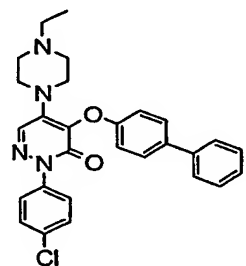
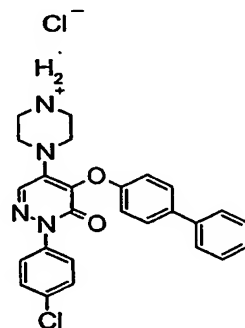
10 MS (ESI): $m/z = 508 (M+H)^+$

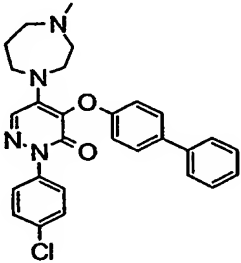
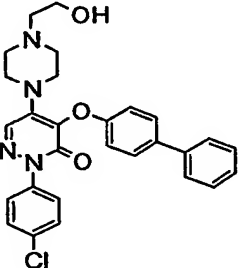
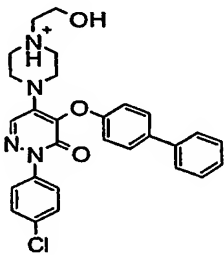
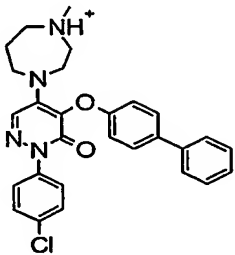
HPLC: $R_t = 9.38$ min.

Nach den allgemeinen Verfahren 1-17 wurden die in Tabelle 7 aufgeführten Ausführungsbeispiele 28 – 223 hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
28		DCI/NH ₃ : 490 (M+NH ₄ , 100%) HPLC: rt (%) = 7,38 (99,4)	6a
29		DCI/NH ₃ : 460 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,88 (98,3)	6a
30		DCI/NH ₃ : 456 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 8,34 (78,7)	6a
31		DCI/NH ₃ : 440 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,64 (98,1)	6a
32		DCI/NH ₃ : 476 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 8,50 (97,9)	6a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
33		DCI/NH ₃ : 553 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,72 (94,0)	6a
34	Cl ⁻ 	Schmp.: 162°C ESI: 473 (M+H, 100) HPLC: rt (%) = 7,42 (99,6) ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.7 (s, 3H), 3.0-4.2 (mehrere breite m, 8H), 7.1 (m, 2H), 7.3-7.7 (m, 11H), 8.3 (s, 1H)	6a
35		DCI/NH ₃ : 476 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,72 (96,7)	6a
36		DCI/NH ₃ : 489 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 5,40 (93,3)	6a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
37		DCI/NH ₃ : 489 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,74 (100)	6a
38		DCI/NH ₃ : 503 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,80 (94,1)	6a
39		DCI/NH ₃ : 487 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,44 (94,7)	6a
40		MS (ESI): 459 (M+H) (freie Base) HPLC: rt (%) = 7,22 (99,9)	7

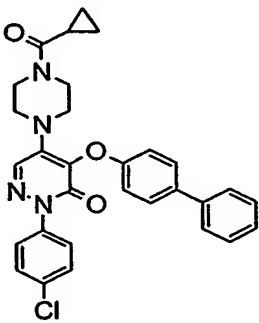
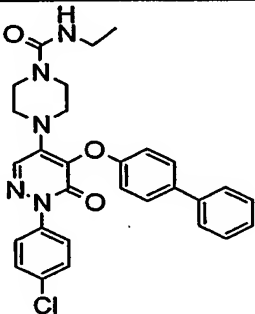
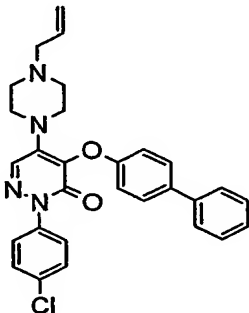
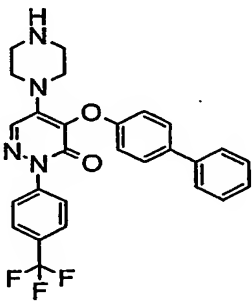
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
41		ESI: 487 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,47 (100)	6a
42		ESI: 503 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,20 (91,2)	6a
43	Cl^- 	ESI ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; 0,1% CH_3COOH): 503 (100%) HPLC: rt (%) = 6,07 (99,6)	6a
44	Cl^- 	ESI ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; 0,1% CH_3COOH): 487 (100%) HPLC: rt (%) = 7,42 (95,3)	6a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
45		ESI (CH ₃ CN/H ₂ O; 0,1% CH ₃ COOH): 487 (100%) HPLC: rt (%) = 6,27 (99,0)	6a
46		DCI/NH ₃ : 592 (M+NH ₄ , 100%) HPLC: rt (%) = 9,86 (50,8)	6a
47		DCI/NH ₃ : 492 (M+NH ₄ , 100%), 475 (M+H, 51%) HPLC: rt (%) = 6,58 (88,8)	7
48		ESI (CH ₃ CN/H ₂ O; 0,1% CH ₃ COOH): 501 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 9,15 (91,6)	2

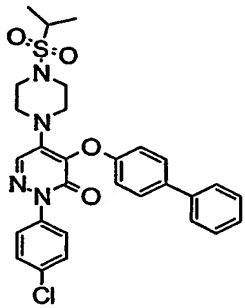
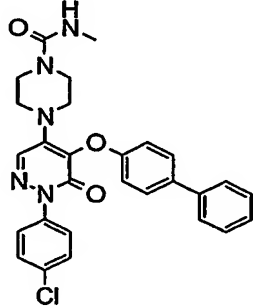
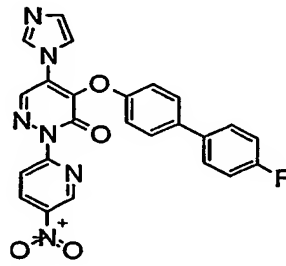
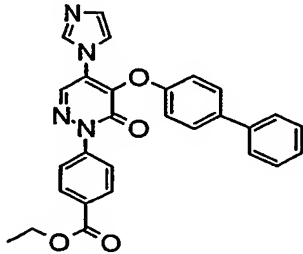
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
49		DCI/NH ₃ : 503 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,74 (99,6)	6a
50		DCI/NH ₃ : 502 (M+NH ₄ , 100%), 503 (M+H, 67%) HPLC: rt (%) = 6,69 (100)	6a
51		DCI/NH ₃ : 563 (M+NH ₄ , 100%) HPLC: rt (%) = 9,69 (96,9)	6a
52		ESI (CH ₃ CN/H ₂ O; Ammoniumacetat): 537 (100%) HPLC: rt (%) = 9,75 (98,0)	4

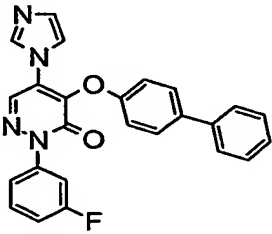
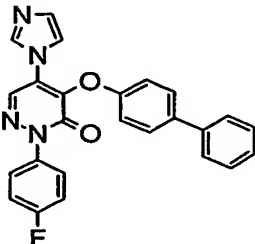
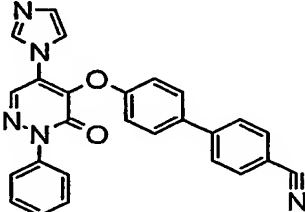
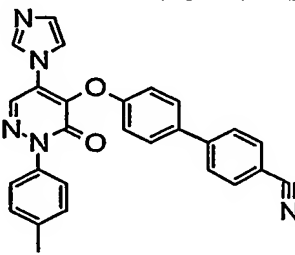
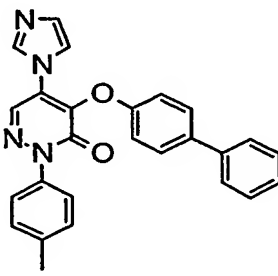
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
53		ESI: 547 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 9,08 (100)	6a
54		ESI: 517 (100%) HPLC: rt (%) = 7,58 (97,0)	6a
55		DCI/NH ₃ : 473 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,40 (92,4)	7
56		DCI/NH ₃ : 473 (M+H)	7

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
57		DCI/NH ₃ : 470 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,27 (100)	7
58	Cl ⁻ 	HPLC: rt (%) = 7,65 (98,4)	6a
59		ESI: 551 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,96 (98,9)	6a
60		ESI: 502 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 8,51 (97,5)	5

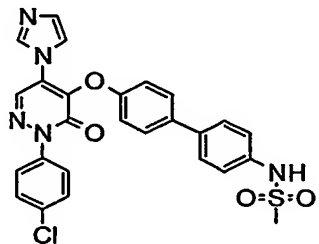
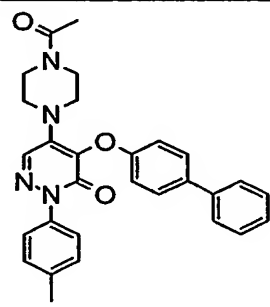
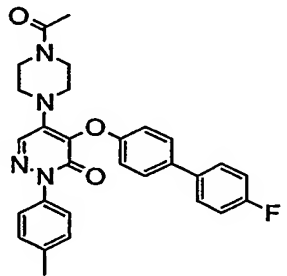
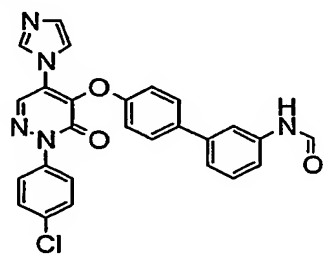
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
61		ESI: 527 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 9,65 (95,9)	2
62		ESI: 530 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 9,22 (96,6)	6a
63		ESI: 499 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,66 (94,7)	6a
64		ESI: 493 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,64 (100)	7

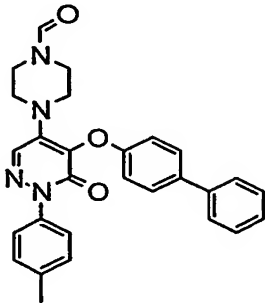
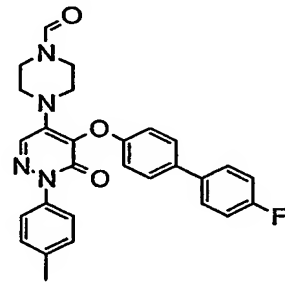
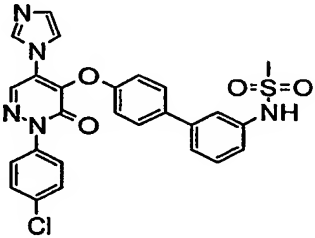
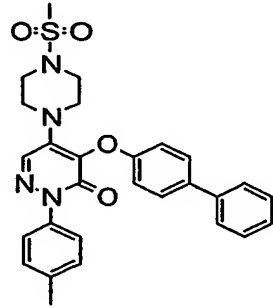
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
65		ESI: 517 (M+H, 100%) R _f : 0.30 (Toluol/Acetonitril 4:1)	6a
66		DCI/NH ₃ : 572 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 6,69 (100)	6a
67		DCI/NH ₃ : 545 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 8,24 (99,3)	6a
68		DCI/NH ₃ : 530 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 7,28 (73,6)	6a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
69		DCI/NH ₃ : 565 (M+H, 100%) HPLC: rt (%) = 10,12 (76,6)	4
70		ESI: 516 (M+H, 60%) HPLC: rt (%) = 8,90 (99,7)	6a
71		186°C	16a
72		151°C	16a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
73		148°C	16a
74		119°C	16a
75			16a
76		220°C	16a
77		177°C	16a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
78		188°C	16a
79			
80		276°C	16a
81		216°C ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 6.7 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4-7.8 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)	16a
82		188°C ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 7.15 (m, 2H, AA' eines AA'BB'-Systems), 7.2-7.6 (mehrere m, 11H), 7.65 (m, 2H, BB' eines AA'BB'-Systems), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)	16c

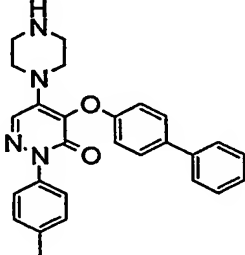
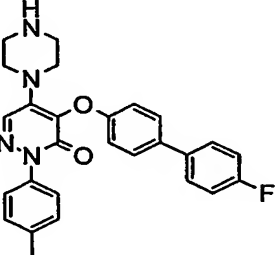
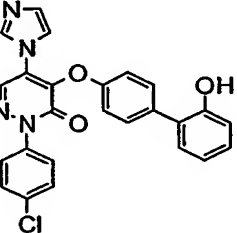
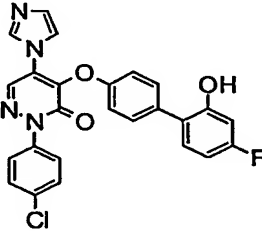
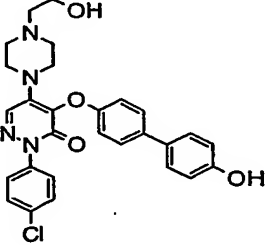
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
83		180°C	16a
84		MS (B): 481 (M+H) (100) HPLC: 8.77 (99)	2
85		MS (B): 499 (M+H) (100) HPLC: 8.84 (100)	2
86		MS (A): 484 (M+H) (100) HPLC: 7.45 (98)	3

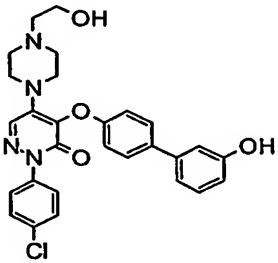
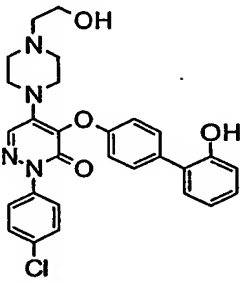
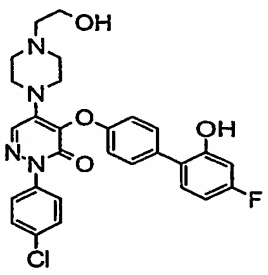
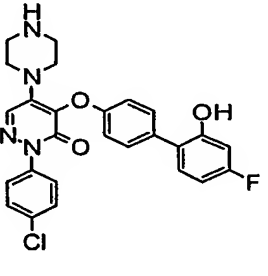
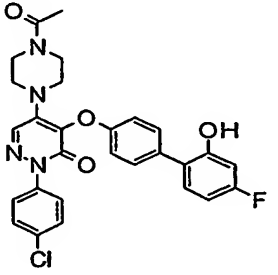
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
87		MS (B): 467 (M+H) (100) HPLC: 8.73 (99)	3
88		MS (B): 485 (M+H) (100) HPLC: 8.80 (86)	3
89		MS (B): 534 (M+H) (100) HPLC: 7.83 (100)	4
90		MS (B): 517 (M+H) (100) HPLC: 9.38 (97)	4

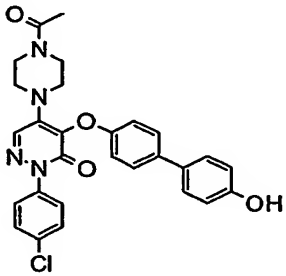
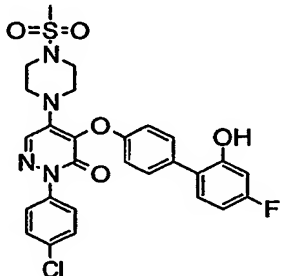
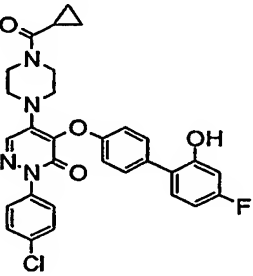
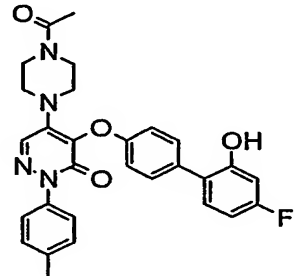
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
91		MS (B): 535 (M+H) (100) HPLC: 9.44 (94)	4
92		MS (D): 615 (M+H) (100) HPLC: 9.75 (86)	4
93		MS (E): 612 (M+H) (100) HPLC: 8.47 (92)	4
94		MS (E): 608 (M+H) (100) HPLC: 8.30 (92)	4

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
95		MS (D): 573 (M+H) (100) HPLC: 9.75 (98)	4
96		MS (D): 567 (M+H) (100) HPLC: 9.62 (96)	4
97		MS (D): 626 (M+H) (100) HPLC: 8.34 (100)	4
98		MS (D): 585 (M+H) (100) HPLC: 9.71 (95)	4

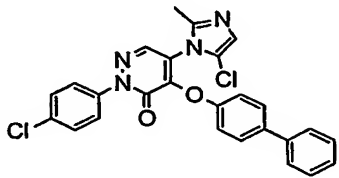
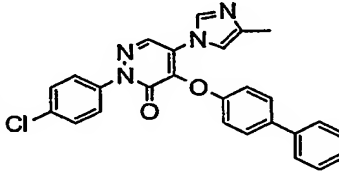
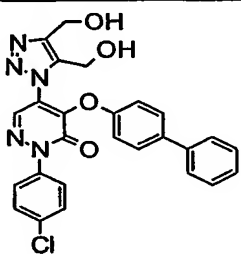
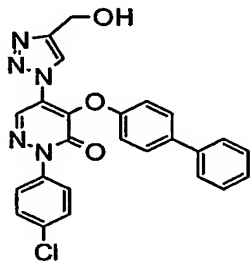
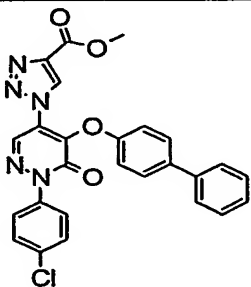
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
99		MS (D): 608 (M+H) (100) HPLC: 8.19 (100)	4
100		MS (B): 482 (M+H) (100) HPLC: 8.21 (98)	5
101		MS (B): 500 (M+H) (100) HPLC: 8.28 (89)	5
102		MS (B): 455 (M+H) (100) HPLC: 4.98 (96)	7

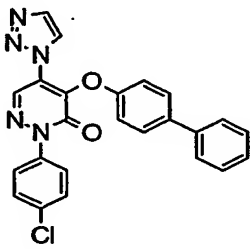
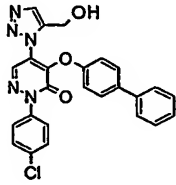
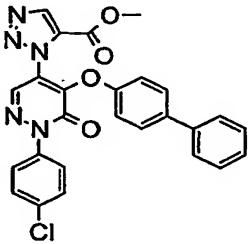
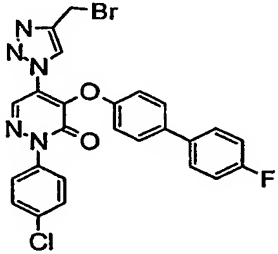
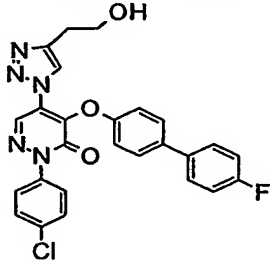
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
103		MS (B): 439 (M+H) (100) HPLC: 6.89 (95)	7
104		MS (B): 457 (M+H) (100) HPLC: 7.12 (95)	7
105		MS (B): 457 (M+H) (100) HPLC: 7.90 (93)	10
106		MS (B): 475 (M+H) (100) HPLC: 3.78 (99)	10
107		MS (B): 519 (M+H) (100) HPLC: 6.48 (100)	10

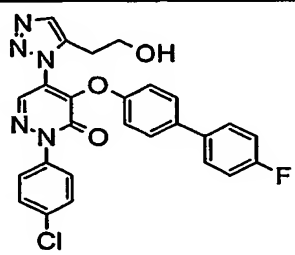
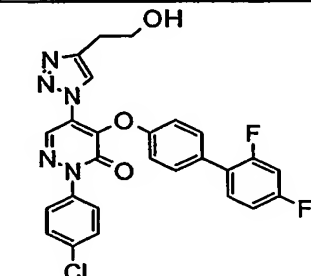
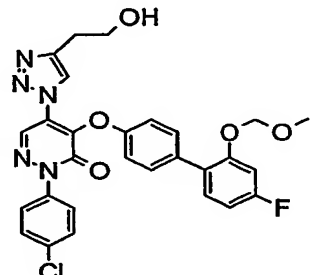
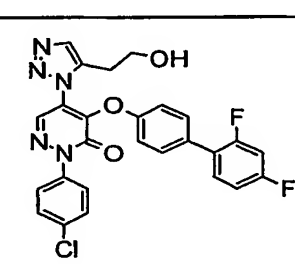
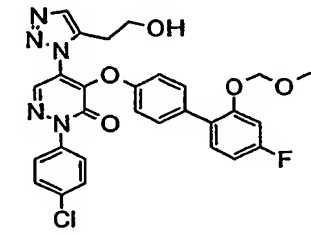
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
108		MS (B): 519 (M+H) (100) HPLC: 6.53 (91)	10
109		MS (B): 519 (M+H) (100) HPLC: 6.65 (98)	10
110		MS (B): 537 (M+H) (100) HPLC: 6.84 (100)	10
111		MS (B): 493 (M+H) (100) HPLC: 6.86 (91)	10
112		MS (B): 535 (M+H) (100) HPLC: 8.45 (98)	10

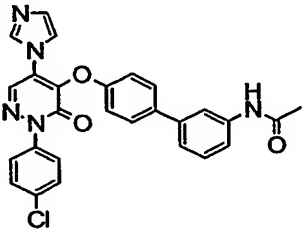
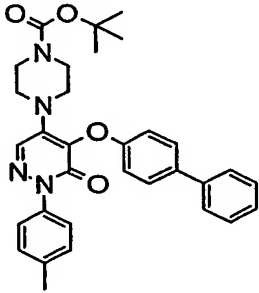
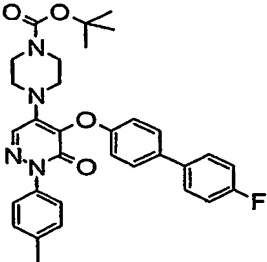
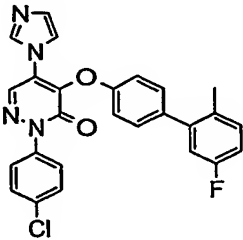
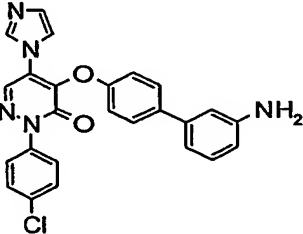
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
113		MS (D): 517/519 (M+H) (100) HPLC: 7.89 (94)	10
114		MS (A): 571 (M+H) (100) HPLC: 9.01 (99)	10
115		MS (A): 561 (M+H) (100) HPLC: 8.97 (96)	10
116		MS (A): 515 (M+H) (100) HPLC: 8.18 (99)	10

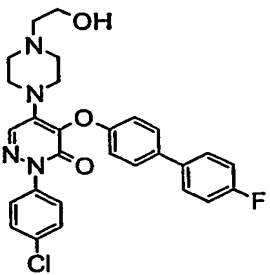
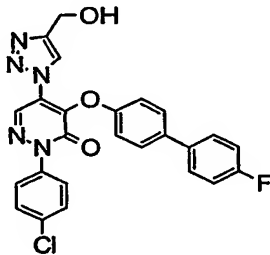
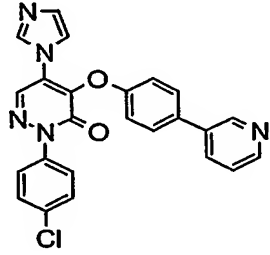
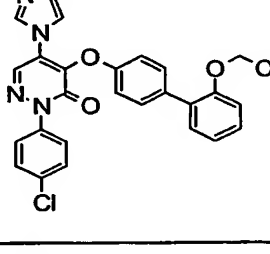
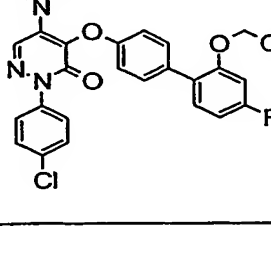
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
117		MS (D): 520 (M+H) (100) HPLC: 8.72 (100)	10
118		MS (D): 549/551 (M+H) (100) HPLC: 9.31 (99)	11
119		MS (A): 575 (M+H) (100) HPLC: 9.72 (97)	11
120		MS (B): 529 (M+H) (100) HPLC: 8.89 (95)	11
121		MS (A): 455 (M+H) (100) HPLC: 7.94 (94)	16a

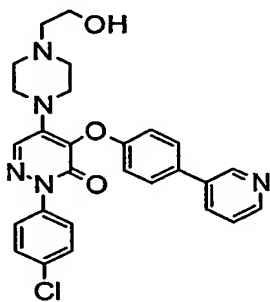
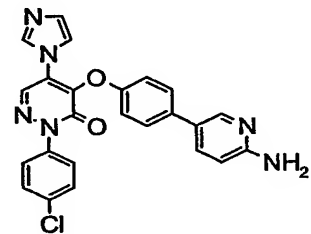
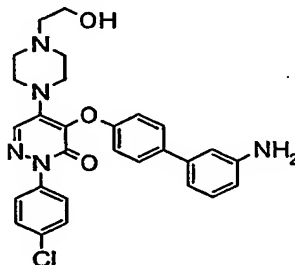
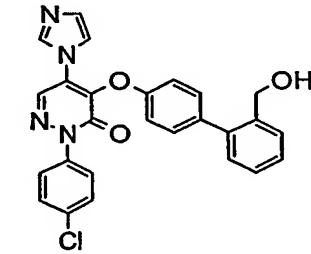
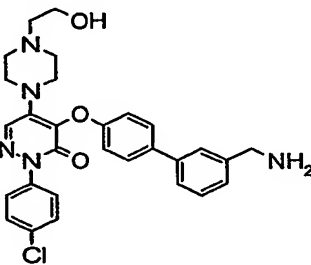
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
122		MS (A): 489 (M+H) (100) HPLC: 10.15 (94)	16a
123		MS (A): 455 (M+H) (100) HPLC: 8.15 (95)	16a
124		MS (B): 502 (M+H) (100) HPLC: 8.69 (98)	14
125		MS (B): 472 (M+H) (100) HPLC: 9.33 (99)	14
126		MS (B): 500 (M+H) (100) HPLC: 10.20 (98)	14

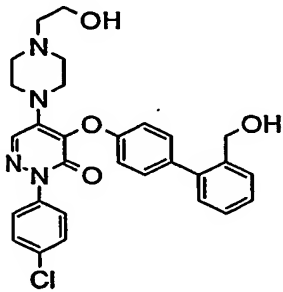
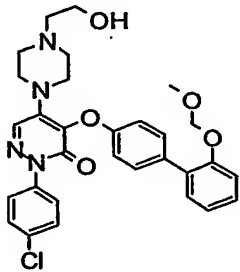
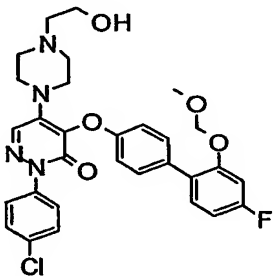
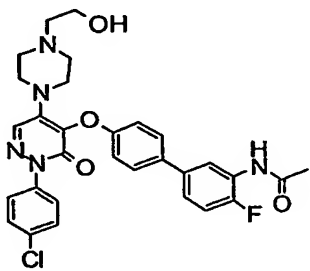
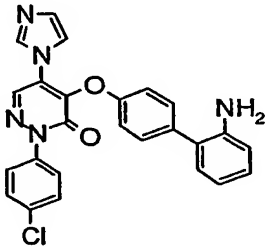
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
127		MS (B): 442 (M+H) (100) HPLC: 10.12 (96)	14
128		MS (B): 472 (M+H) (100) HPLC: 9.20 (84)	14
129		MS (B): 500 (M+H) (100) HPLC: 10.21 (96)	14
130		MS (D): 552/554 (M+H) (100) HPLC: 10.60 (97)	14
131		MS (A): 504 (M+H) (100) HPLC: 9.37 (98)	14

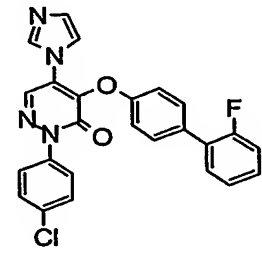
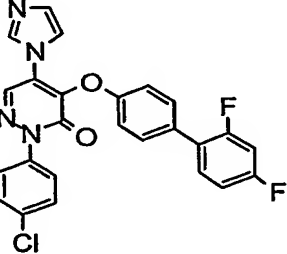
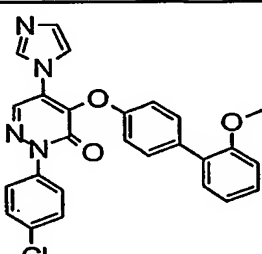
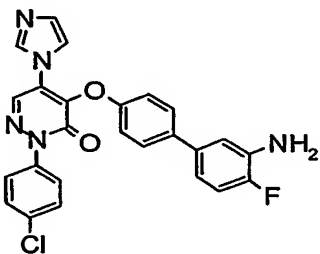
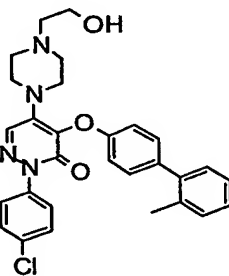
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
132		MS (B): 504 (M+H) (100) HPLC: 9.16 (100)	14
133		MS (B): 522 (M+H) (100) HPLC: 9.78 (96)	14
134		MS (B): 564 (M+H) (100) HPLC: 9.94 (99)	14
135		MS (D): 522 (M+H) (100) HPLC: 9.22 (94)	14
136		MS (B): 563 (M+) (38) HPLC: 9.67 (99)	14

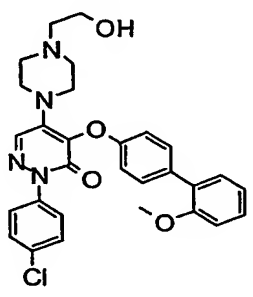
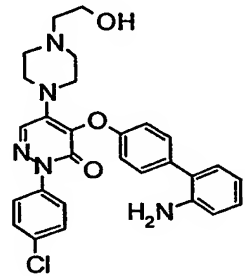
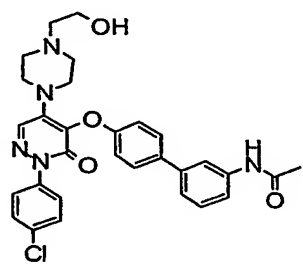
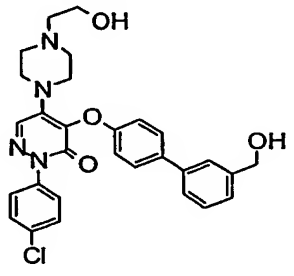
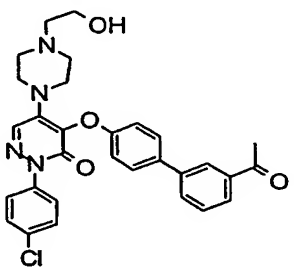
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
137		MS (B): 498 (M+H) (100) HPLC: 7.58 (96)	2
138		MS (A): 539 (M+H) (100) HPLC: 10.89 (98)	6-a
139		MS (B): 557 (M+H) (100)	6-a
140		MS (B): 473 (M+H) (100) HPLC: 9.25 (94)	9-a
141		MS (A): 473 (M+NH ₄) (100), 456 (M+H) (52) HPLC: 6.64 (97)	9-a

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
142		MS (B): 521 (M+H) (100) HPLC: 7.45 (98)	9-a
143		MS (D): 490 (M+H) (100) HPLC: 9.36 (99)	9-a
144		MS (A): 442/444 (M+H) (100) HPLC: 6.75 (98)	9-b
145		MS (C): 500 (M) (100) HPLC: 8.80 (97)	9-b
146		MS (B): 541 (M+Na) (100), 519 (M+H) (74) HPLC: 8.95 (96)	9-b

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
147		MS (B): 504 (M+H) (100) HPLC: 5.20 (96)	9-b
148		MS (B): 457 (M+H) (100) HPLC: 5.93 (95)	9-b
149		MS (A): 518 (M+H) (100) HPLC: 5.55 (96)	9-b
150		MS (B): 471 (M+H) (100) HPLC: 7.71 (96)	9-b
151		MS (B): 532 (M+H) (100) HPLC: 5.32 (96)	9-b

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
152		MS (B): 533 (M+H) (100) HPLC: 6.68 (99)	9-b
153		MS (A): 563 (M+H) (100) HPLC: 7.30 (97)	9-b
154		MS (A): 581 (M+H) (100) HPLC: 7.51 (96)	9-b
155		MS (B): 578 (M+H) (100) HPLC: 6.51 (93)	9-b
156		MS (D): 456 (M+H) (100) HPLC: 3.83 (97)	9-b

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
157		MS (D): 459/461 (M+H) (100) HPLC: 4.47 (100)	9-b
158		MS (D): 477/479 (M+H) (100) HPLC: 4.53 (100)	9-b
159		MS (D): 471/473 (M+H) (100) HPLC: 4.45 (100)	9-b
160		MS (D): 474 (M+H) (100) HPLC: 4.05 (98)	9-b
161		MS (F): 517 (M+H) (100)	9-b

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
162		MS (F): 533 (M+H) (100)	9-b
163		MS (F): 518 (M+H) (100)	9-b
164		MS (F): 560 (M+H) (100)	9-b
165		MS (F): 533 (M+H) (100)	9-b
166		MS (F): 545 (M+H) (100)	9-b

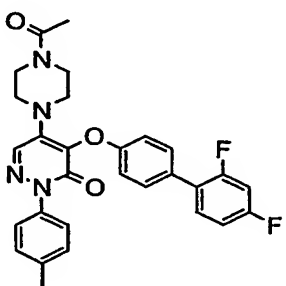
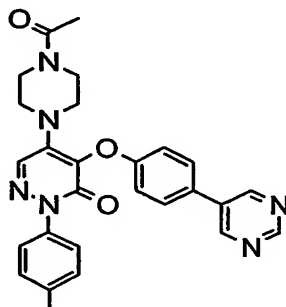
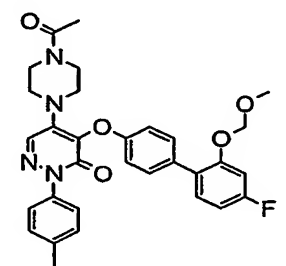
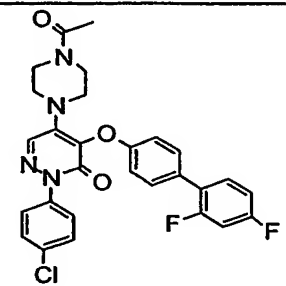
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
167		MS (F): 536 (M+H) (100)	9-b
168		MS (F): 518 (M+H) (100)	9-b
169		MS (B): 489 (M+H) (100) HPLC: 6.60 (98)	9-c
170		MS (A): 489 (M+H) (100) HPLC: 6.48 (98)	9-c
171		MS (B): 489 (M+H) (100) HPLC: 6.37 (96)	9-c

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
172		MS (B): 534 (M+H) (100) HPLC: 6.55 (97)	9-c
173		MS (B): 488 (M+H) (100) HPLC: 6.33 (99)	9-c
174		MS (B): 506 (M+H) (100) HPLC: 5.39 (98)	9-c
175		MS (B): 530 (M+H) (100) HPLC: 6.54 (100)	9-c
176		MS (B): 548 (M+H) (100) HPLC: 6.55 (98)	9-c

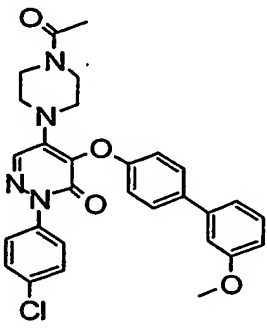
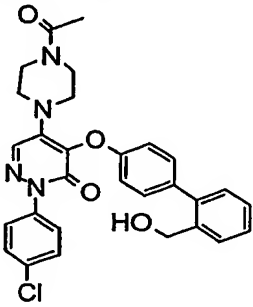
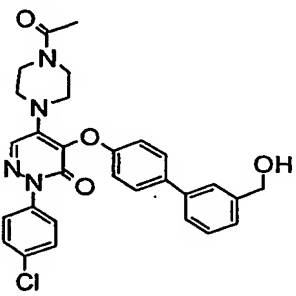
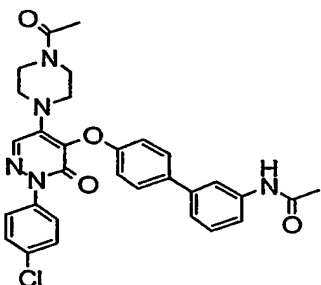
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
177		MS (B): 537 (M+H) (100) HPLC: 7.46 (94)	9-c
178		MS (B): 579 (M+H) (100) HPLC: 9.21 (93)	9-c
179		MS (E): 561 (M+H) (100) HPLC: 8.91 (99)	9-c
180		MS (E): 549 (M+H) (100) HPLC: 8.04 (97)	9-c
181		MS (B): 495 (M+H) (100) HPLC: 7.47 (94)	9-c

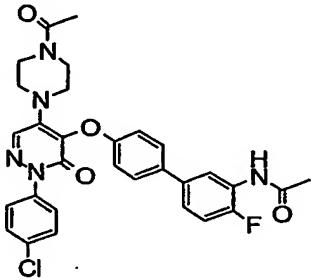
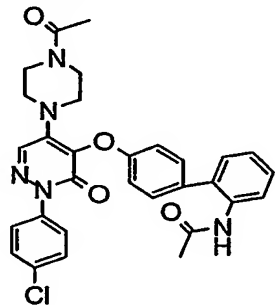
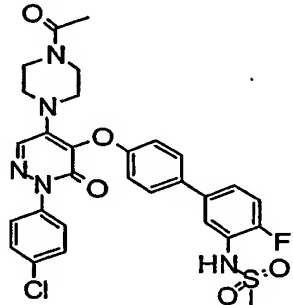
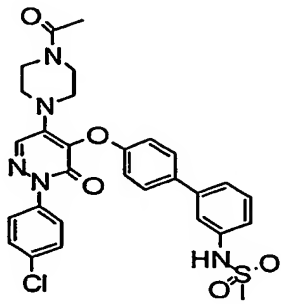
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
182		MS (B): 489 (M+H) (100) HPLC: 7.25 (92)	9-c
183		MS (D): 507 (M+H) (100) HPLC: 7.40 (91)	9-c
184		MS (D): 530 (M+H) (100) HPLC: 6.37 (96)	9-c
185		MS (A): 545 (M+H) (100) HPLC: 9.67 (92)	9-c
186		MS (A): 563 (M+H) (100) HPLC: 9.77 (91)	9-c

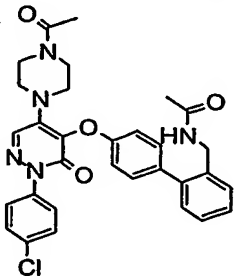
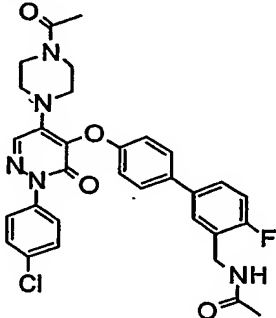
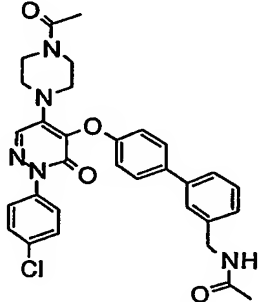
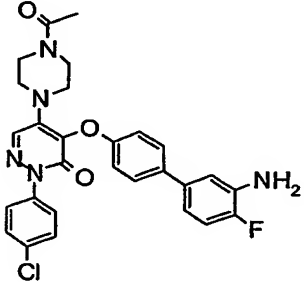
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
187		MS (D): 575 (M+H) (100) HPLC: 8.57 (97)	9-c
188		MS (D): 528 (M+H) (100) HPLC: 6.55 (95)	9-c
189		MS (A): 605 (M+H) (100) HPLC: 9.74 (99)	9-c
190		MS (A): 502 (M+H) (100) HPLC: 6.16 (92)	9-c

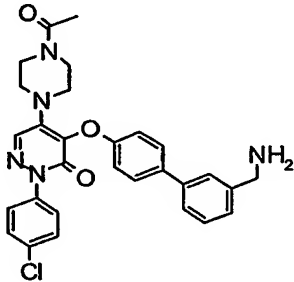
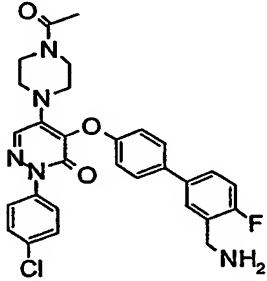
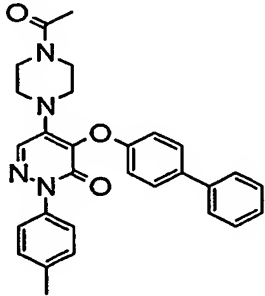
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
191		MS (A): 517 (M+H) (100) HPLC: 8.93 (98)	9-c
192		MS (A): 483 (M+H) (100) HPLC: 6.79 (98)	9-c
193		MS (A): 559 (M+H) (100) HPLC: 8.92 (97)	9-c
194		MS (F): 537 (M+H) (100) HPLC: 4.59 (100)	9-c

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
195		MS (F): 533 (M+H) (100) HPLC: 4.69 (100)	9-c
196		MS (F): 519 (M+H) (100) HPLC: 4.51 (100)	9-c
197		MS (F): 531 (M+H) (100) HPLC: 4.50 (100)	9-c
198		MS (F): 515 (M+H) (100) HPLC: 4.64 (100)	9-c

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
199		MS (F): 531 (M+H) (100) HPLC: 4.47 (100)	9-c
200		MS (F): 531 (M+H) (100) HPLC: 3.99 (93)	9-c
201		MS (F): 531 (M+H) (100) HPLC: 3.92 (94)	9-c
202		MS (F): 558 (M+H) (100) HPLC: 3.90 (100)	9-c

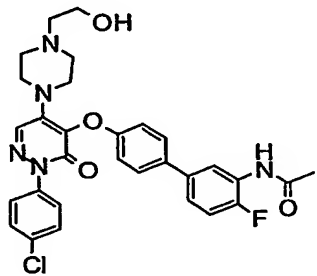
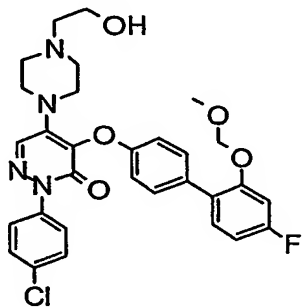
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
203		MS (F): 576 (M+H) (100) HPLC: 3.94 (93)	9-c
204		MS (F): 558 (M+H) (100) HPLC: 3.84 (100)	9-c
205		MS (F): 612 (M+H) (100) HPLC: 4.01 (100)	9-c
206		MS (F): 594 (M+H) (100) HPLC: 4.02 (100)	9-c

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
207		MS (F): 572 (M+H) (100) HPLC: 3.87 (100)	9-c
208		MS (F): 590 (M+H) (100) HPLC: 3.90 (100)	9-c
209		MS (F): 572 (M+H) (100) HPLC: 3.84 (100)	9-c
210		MS (F): 534 (M+H) (100) HPLC: 4.00 (100)	9-c

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
211		MS (F): 530 (M+H) (100) HPLC: 3.27 (100)	9-c
212		MS (F): 548 (M+H) (100) HPLC: 3.28 (100)	9-c
213		MS (C): 481 (M+H) (100); HPLC: 8.77 (98)	3

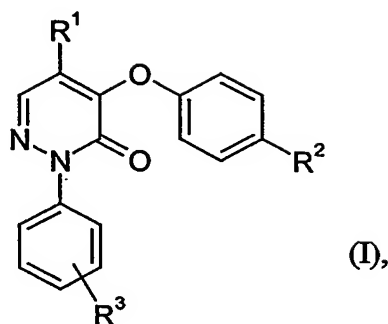
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
214		MS (C): 482 (M+H) (100); HPLC: 8.22 (82)	5
215		MS (C): 517 (M+H) (100); HPLC: 9.38 (97)	4
216		MS (C): 499 (M+H) (100); HPLC: 8.84 (100)	2
217		MS (C): 500 (M+H) (100); HPLC: 8.28 (89)	5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
218		MS (C): 535 (M+H) (100); HPLC: 9.44 (94)	4
219		MS (C): 467 (M+H) (100); HPLC: 8.73 (99)	3
220		MS (C): 485 (M+H) (100); HPLC: 8.80 (86)	3
221		MS (C): 558 (M+H) (100); HPLC: 10.32 (99)	14

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytik (Angaben in °C beziehen sich auf den Schmelzpunkt)	Allgemeines Verfahren
222			1
223		MS (C): 582 (M+H) (100); HPLC: 7.39 (96)	1

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)




5

in welcher

10

15

R^1 für 5- bis 7-gliedriges, gesättigtes oder partiell ungesättigtes, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heterocyclyl mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom oder Heterokettenglied aus der Reihe N, O, S, SO oder SO_2 steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_3-C_8) -Cyclo-

alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminocarbonyl,  und

(C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

20

wobei (C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_6) -Alkanoyl ihrerseits jeweils durch Halogen, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis

zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

oder

5

R¹ für 5-gliedriges, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heteroaryl mit bis zu zwei weiteren Ring-Stickstoffatomen steht, das ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert ist, substituiert sein kann,

10

R² für (C₆-C₁₀)-Aryl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Acyloxy, Amino, (C₁-C₆)-Acylamino, Mono- und Di-[(C₁-C₆)-alkylsulfonyl]amino substituiert sein kann,

15

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein können,

20

oder

R² für 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Ring-Stickstoffatomen steht, das durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

und

R³ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht

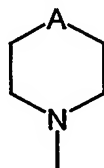
30

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

5 in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10

A für CR^4R^5 , O, S, NR^6 oder $-CH_2NR^6-$ steht, wobei

15

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Hydroxy substituiert sein kann, Hydroxy, Fluor, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

20

R^6 für Wasserstoff, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, (C_3-C_6) -Cycloalkylcarbonyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4) -Alkylaminocarbonyl oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, welches seinerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino substituiert sein kann,

25

oder

5 R^1 für 5-gliedriges, über ein Ring-Stickstoffatom verknüpftes Heteroaryl mit bis zu zwei weiteren Ring-Stickstoffatomen steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

10 R^2 für Phenyl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Formyl, Acetyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Acetoxy, Pivaloyloxy, Amino, Formylamino, Acetylamino und Methylsulfonylamino substituiert sein kann,

15 wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, Methoxy, Ethoxy oder Acetylamino substituiert sein können,

20 oder

R^2 für Pyrrolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht, die jeweils durch Amino, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein können,

25 und

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano steht

30 und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

5

R^1 für über ein Ring-Stickstoffatom angebundenes Imidazolyl oder für
über ein Ring-Stickstoffatom angebundenes Piperazinyl, das am
zweiten Ring-Stickstoffatom durch Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-
Methoxyethyl, Acetyl, tert.-Butoxycarbonyl oder Methylsulfonyl sub-
stituiert sein kann, steht,

10

R^2 für Phenyl, das in 4-Position zur Anknüpfstelle an den Phenylring
durch Fluor oder Hydroxy substituiert sein kann, steht,

15

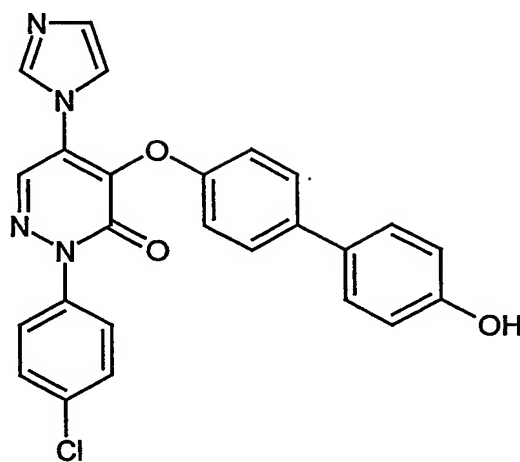
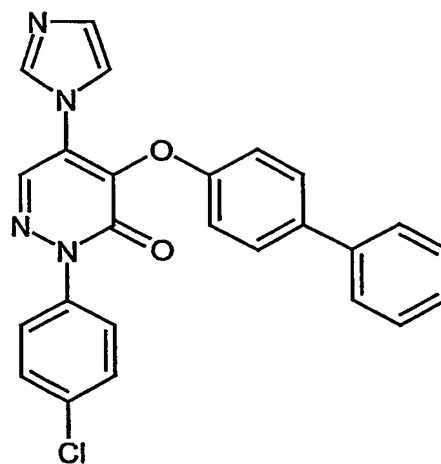
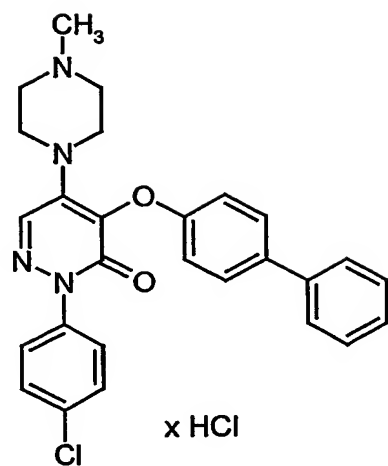
und

R^3 sich in 4-Position zur Anknüpfstelle des Pyridazinonrings befindet und
für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 mit den folgenden Strukturen:

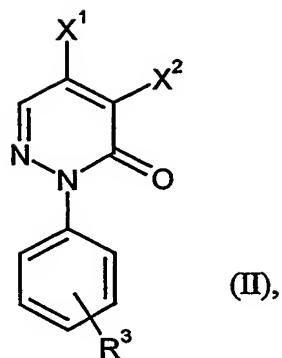


und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)

- 163 -



in welcher

5 R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

X^1 und X^2 jeweils für Halogen, vorzugsweise für Brom oder Chlor stehen,

zunächst mit einer Verbindung der Formel (III)

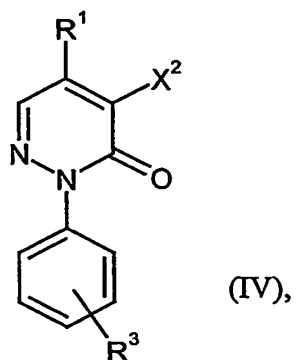
10



in welcher R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

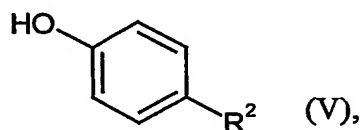
15

in Verbindungen der Formel (IV)



in welcher R^1 , R^3 und X^2 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und diese dann mit einer Verbindung der Formel (V) -



in welcher R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt.

10

6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

15

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

20

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D237/22 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/04 A61K31/501
A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 485 (C-0772), 23 October 1990 (1990-10-23) & JP 02 200634 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD), 8 August 1990 (1990-08-08) cited in the application abstract	1, 5-9

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☐

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2003

Date of mailing of the international search report

28/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

Information on patent family members

PCT/EP 03/03628

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03628

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D237/22 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/04 A61K31/501
A61P1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 485 (C-0772), 23. Oktober 1990 (1990-10-23) & JP 02 200634 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD), 8. August 1990 (1990-08-08) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1,5-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/E~~1~~ 03/03628

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)